



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología


TESIS DOCTORAL

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E
INMUNOLÓGICA DE PACIENTES
JÓVENES CON RINITIS.**



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana María Prieto del Prado

 <http://orcid.org/0000-0002-0683-8766>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Ana María Prieto del Prado

Málaga, 2015

Doña MARIA JOSÉ TORRES JAEN, Doctora en Medicina y Cirugía y Doña PALOMA CAMPO MOZO, Doctora en Medicina y Cirugía

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta ANA MARÍA PRIETO DEL PRADO con el título **“Caracterización clínica e inmunológica de pacientes jóvenes con rinitis”**, ha sido realizado bajo nuestra dirección, y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste firmamos el presente certificado en Málaga a 15 de octubre de 2015.

Fdo. María José Torres Jaen

Fdo. Paloma Campo Mozo



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Doña MARÍA JOSÉ TORRES JAEN, Doctora en Medicina y Cirugía,
Doctora del Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de
Málaga,
CERTIFICA:

Que el trabajo que presenta ANA MARÍA PRIETO DEL PRADO, con el
título “**Caracterización clínica e inmunológica de pacientes jóvenes con
rinitis**” se ha realizado bajo mi tutela y considero que tiene el contenido y rigor
científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la
Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 15 de Abril
de 2015.

Fdo. Dra. María José Torres Jaén



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Yo, ANA MARÍA PRIETO DEL PRADO, declaro que soy autora del presente trabajo de investigación cuyo título es “**Caracterización clínica e inmunológica de pacientes jóvenes con rinitis**”, que ha sido realizado bajo la dirección de la Dra. María José Torres Jaén y la Dra. Paloma Campo Mozo y bajo la tutela de la Dra. María José Torres Jaén.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 15 de octubre de 2015.

Fdo. Ana María Prieto del Prado



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería agradecer a mis padres por el apoyo constante desde que empecé la carrera, especialidad y finalmente esta tesis. Por los ánimos y perseverancia en el día día, sobre todo en los momentos más duros.

A mi hermano que desde pequeño ha seguido mis mismos pasos y está a punto de alcanzar su meta.

Gracias a Jorge, mi marido desde hace poco, pero que lleva muchos años acompañándome en mi carrera con paciencia, comprensión y apoyo informático.

A mis tíos, que son como unos segundos padres desde siempre. A mi abuelo que se interesó un "rato" por el mundo de las rinitis.

Por último quería agradecer a Paloma, Pepa, Carmen y a todo el equipo de Alergia por su dedicación, confianza y apoyo incondicional en lo personal y en la elaboración de este trabajo.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	25
1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA RINITIS.....	27
1.1 <i>Definición.....</i>	27
1.2 <i>Anatomía y Fisiología de las fosas nasales.....</i>	27
1.2.1 Anatomía macroscópica de las fosas nasales	27
1.2.2 La mucosa nasal.....	28
1.2.3 Vascularización de las fosas nasales	29
1.2.4 Inervación de las fosas nasales	30
1.2.5 Fisiología de las fosas nasales	31
1.3 <i>Clasificación</i>	32
1.3.1 Clasificación de la RA	34
1.3.2 Clasificación de la RNA.....	34
2 RINITIS ALÉRGICA.....	40
2.1 <i>La rinitis alérgica, un problema de salud en aumento</i>	40
2.2 <i>Definición y clasificación</i>	42
3 RINITIS ALÉRGICA SISTÉMICA	44
3.1 <i>Epidemiología y factores de riesgo</i>	44
3.1.1 Estudios Epidemiológicos	44
3.1.2 Factores de riesgo	46
3.2 <i>Fisiopatología</i>	48
3.2.1 Alérgenos.....	48
3.2.2 Mecanismos generales de las reacciones alérgicas	50
3.2.3 Reacción alérgica mediada por IgE	52
3.2.4 Fases de la respuesta alérgica nasal.....	53
3.2.5 Células inflamatorias en la rinitis alérgica	58
3.2.6 Mediadores de la inflamación	64
3.2.7 Regulación de la respuesta inmune mediada por IgE.....	68
4 RINITIS ALÉRGICA LOCAL	68
4.1 <i>Definición y clasificación</i>	68
4.2 <i>Estudios epidemiológicos.....</i>	70
4.3 <i>Fisiopatología</i>	74
5 RINITIS ALÉRGICA DUAL	78
6 DIAGNOSTICO DE RINITIS ALÉRGICA.....	78
6.1 <i>Historia clínica</i>	79
6.2 <i>Exploración física nasal.....</i>	80
6.3 <i>Rinoscopia anterior y endoscopia nasal</i>	80
6.4 <i>Estudio alérgico.....</i>	82

7	TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA.....	85
7.1	Opciones terapéuticas en Rinitis alérgica local.....	87
8	CARACTERÍSTICAS DE LA RINITIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	88
8.1	Definición de la rinitis.....	88
8.2	Clasificación de la rinitis en la edad pediátrica	88
a)	Rinitis alérgica (RA):.....	88
b)	Rinitis infecciosa:.....	89
c)	Rinitis no alérgica:.....	89
8.3	Prevalencia y epidemiología	90
8.4	Características clínicas.....	90
8.4.1	Comorbilidades.....	91
8.5	Diagnóstico Diferencial.....	93
8.6	Rinitis alérgica local en la edad pediátrica	93
	JUSTIFICACIÓN	95
	OBJETIVOS	101
	MÉTODOS	105
1	SUJETOS DE ESTUDIO	107
1.1	Diseño.....	107
1.2	Ámbito.....	107
1.3	Grupos de estudio	107
1.3.1	Rinitis con estudio alergológico positivo	107
1.3.2	Rinitis con estudio alergológico negativo.....	108
1.3.3	Rinitis alérgica sistémica (RAS):.....	108
1.3.4	Rinitis alérgica local (RAL):.....	109
1.3.5	Rinitis alérgica dual (RAD):.....	109
1.3.6	Rinitis idiopática (RI):.....	109
1.3.7	Grupo control (GC):	110
1.4	Normas éticas.....	111
2	MÉTODOS “IN VIVO”	111
2.1	Historia clínica	111
2.2	Exploración nasal	114
2.3	Pruebas intraepidérmicas con aeroalergenos.....	115
2.4	Test de Provocación Nasal Específica (TPNE) con alérgeno:.....	116
2.4.1	Rinometría acústica (RAc):.....	116
2.4.2	Escala visual analógica (EVA).	118
2.4.3	TPNE-M	120
2.4.4	TPNE-S	123
3	MÉTODOS “EX VIVO”	124
3.1	Obtención de muestras biológicas	124
3.1.1	Obtención y procesamiento de sangre periférica.....	124

3.1.2	Obtención y procesamiento de muestras de Lavado Nasal	124
3.2	Cuantificación de IgE total mediante fluoroenzimoinmunoensayo en suero y lavado nasal (Ensayo UniCAP, Thermofisher).....	125
3.3	Cuantificación de IgE específica mediante fluoroenzimoinmunoensayo en suero y lavado nasal (Ensayo UniCAP, Thermofisher).....	128
3.4	Cuantificación de los niveles de PCE y Triptasa en suero y lavado nasal mediante fluoroenzimoinmunoensayo (Ensayo UniCAP, Thermofisher).....	130
3.5	Test de activación de basófilos (TAB):.....	130
4	VARIABLES Y ANALISIS ESTADISTICO	133
4.1	Variables:.....	133
4.2	Análisis Estadístico:	134
	RESULTADOS.....	137
1	CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRÁFICAS, RESULTADOS DE ESTUDIO ALERGOLÓGICO (PRUEBA INTRAEPIDÉRMICA, IgE ESPECÍFICA Y TPNE) EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	139
1.1	Análisis clínico y demográfico	139
1.2	Análisis de resultados de pruebas intraepidérmicas, slgE y TPNE a alérgenos	141
2	ANALISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS, DEMOGRAFICAS Y RESULTADOS DE TPNE EN PACIENTES CON ESTUDIO ALERGOLÓGICO POSITIVO Y ESTUDIO ALERGOLÓGICO NEGATIVO.....	143
2.1	Análisis clínico y demográfico	143
2.1.1	Síntomas nasales	144
2.1.2	Factores desencadenantes.....	145
2.1.3	Características clínicas de la rinitis	146
2.1.4	Comorbilidades	149
2.2	Análisis del TPNE.....	149
3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS, EN PACIENTES JÓVENES DIAGNOSTICADOS DE RINITIS ALÉRGICA SISTÉMICA, RINITIS ALÉRGICA LOCAL, RINITIS ALÉRGICA DUAL Y RINITIS IDIOPÁTICA.....	150
3.1	Análisis comparativo entre pacientes con RAS, RAL, RAD y RI	150
3.2	Análisis comparativo entre grupos dos a dos.	152
3.2.1	Características demográficas.....	152
3.2.2	Características de los síntomas nasales.....	152
3.2.3	Factores desencadenantes de la rinitis.....	163
3.2.4	Comorbilidades	164
4	ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RESPUESTA AL TPNE EN PACIENTES CON RAS, RAL, RAD, o RI.	166
4.1	Distribución de frecuencias de respuesta positiva a cada alérgeno mediante TPNE en los grupos de estudio.	166
		13

4.1.1	Estudio comparativo de todos los grupos.	166
4.1.2	Estudio comparativo de los grupos dos a dos.	167
4.2	<i>Concentración de alérgeno desencadenante de respuesta positiva al TPNE.</i>	<i>169</i>
4.3	<i>Patrón de sensibilización (Monosensibilizados vs Polisensibilizados).</i>	<i>169</i>
4.4	<i>Tipo de respuesta nasal (Unilateral, Bilateral, Inmediata, Dual o Tardía) en los diferentes tipos de rinitis (RAL, RAS, RAD)</i>	<i>170</i>
5	ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN PACIENTES JÓVENES DIAGNOSTICADOS DE RAS, RAL, RAD Y RI A NIVEL LOCAL Y SISTÉMICO:	172
5.1	<i>Análisis descriptivo de los grupos de pacientes.</i>	<i>172</i>
5.2	<i>Monitorización de la respuesta inmunológica local tras la realización del TPNE mediante la determinación de PCE, triptasa, IgE total e IgE específica en lavado nasal.</i>	<i>173</i>
5.2.1	Monitorización de la respuesta inflamatoria local mediante determinación de PCE	173
5.2.2	Monitorización de la respuesta inflamatoria local mediante determinación de triptasa..	175
5.2.3	Monitorización de la respuesta inflamatoria local mediante determinación de IgE total e IgE específica	176
5.3	<i>Análisis de la respuesta inmunológica a nivel sistémico mediante la determinación de la activación de basófilos tras la estimulación ex vivo con alérgenos..</i>	<i>177</i>
5.3.1	Análisis de la concentración optima de alérgeno en el TAB	178
5.3.2	Comparación de los resultados de TAB entre los diferentes grupos	179
	DISCUSIÓN.....	183
	CONCLUSIONES.....	201
	REFERENCIAS.....	205

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pared lateral de las fosas nasales (<i>Lockey, 2015</i>).....	27
Figura 2. Capas de la mucosa respiratoria nasal (<i>Bousquet, 2001</i>).....	28
Figura 3. Vascularización de la mucosa nasal (<i>Howarth, 2003</i>).....	30
Figura 4. Funciones de las fosas nasales en el calentamiento, humidificación y filtración del aire inspirado (<i>Howarth, 2003</i>).....	32
Figura 5. Nueva clasificación etiológica de la rinitis (<i>Rondon, 2015a</i>).....	33
Figura 6. Prevalencia de rinitis alérgica en diferentes regiones del mundo (<i>Tong MFC, 2015</i>).....	41
Figura 7. Reacciones de hipersensibilidad.....	51
Figura 8. La actividad enzimática de algunos alérgenos permite la penetración en las barreras epiteliales, siendo capturados por las células dendríticas del tejido subepitelial, que se activan e inducen una respuesta inmune tipo Th2 (<i>Janeway, 2002</i>).....	53
Figura 9. Fase precoz de la respuesta alérgica nasal (<i>Sánchez-Guerrero, 2004</i>)..	55
Figura 10. Fase tardía de la respuesta alérgica nasal (<i>Sánchez-Guerrero, 2004</i>)..	58
Figura 11. Células, citoquinas y mediadores implicados en la patogenia de la rinitis alérgica (<i>Sánchez-Guerrero, 2004</i>).....	63
Figura 12. Estructura de la cadena polipeptídica del receptor de Fc de alta afinidad para IgE (FcεRI) (<i>Abbas, 2000</i>).....	67
Figura 13. Cinética de producción local de mediadores inflamatorios en pacientes con RAL tras TPNE con gramíneas (<i>Rondon, 2009</i>).....	76
Figura 14. Cinética de producción local de sIgE en pacientes con RAL tras TPNE con gramíneas (<i>Rondon, 2009</i>).....	77
Figura 15. Resultados del test de activación de basófilos en pacientes con RA y RAL (<i>Campo, 2015c</i>).....	78
Figura 16. Algoritmo diagnóstico de RAL (<i>Rondon, 2010b</i>).....	79
Figura 17. Rinoscopia anterior donde se evidencia obstrucción de ambas fosas nasales.....	80
Figura 18. Rinoscopia anterior.....	81
Figura 19. Tipos de rinoscopio.....	81
Figura 20. Test de activación de basófilos.....	84
Figura 21. Cascada de señalización de la activación del basófilo mediada por IgE.....	84

Figura 22. Rinoscopia anterior utilizando un espéculo de Killian.....	114
Figura 23. Equipo de rinometría acústica: Rinómetro SRE 2000 rhinometer y ordenador	117
Figura 24. Algoritmo TPNE-M (Adaptado de (<i>Rondon, 2011b</i>))	122
Figura 25. Valoración del TPN con alérgeno mediante rinometría acústica. Las líneas azules representan la gráfica de referencia realizada tras la instilación de suero fisiológico, y las líneas rojas tras la gráfica tras la instilación del alérgeno.	123
Figura 26. Lavado nasal. Método de Naclerio. Instilación de suero fisiológico con el paciente en hiperextensión cervical	125
Figura 27. Fundamentos del test de activación de basófilos.	130
Figura 28. Distribución de la sintomatología por meses.	140
Figura 29. Frecuencia de las patologías asociadas a la rinitis o comorbilidades. .	140
Figura 30. Frecuencia de sensibilización a la batería completa de aeroalérgenos mediante pruebas cutáneas intraepidérmicas.	141
Figura 31. Frecuencia de IgE específica a la batería completa de aeroalérgenos mediante ImmunoCAP.....	142
Figura 32. Frecuencia de sensibilización a diferentes alérgenos mediante TPNE.	142
Figura 33. Análisis comparativo de la frecuencia de los diferentes síntomas de rinitis en pacientes con estudio alérgológico positivo (EA+) o negativo (EA-).....	144
Figura 34. Análisis comparativo de la frecuencia de los diferentes desencadenantes identificados por los pacientes con estudio alérgológico positivo (EA+) o negativo (EA-).....	145
Figura 35. Análisis comparativo de la gravedad de la rinitis en pacientes con estudio alérgológico positivo (EA+) o negativo (EA-).....	146
Figura 36. Análisis comparativo de la frecuencia de los síntomas en pacientes con estudio alérgológico positivo (EA+) o negativo (EA-).....	147
Figura 37. Análisis comparativo de la estacionalidad en pacientes con estudio alérgológico positivo (EA+) o negativo (EA-).....	147
Figura 38. Análisis comparativo de la distribución de la sintomatología por meses en pacientes con estudio alérgológico positivo (EA+) o negativo (EA-).....	148
Figura 39. Análisis comparativo de comorbilidades en pacientes con estudio alérgológico positivo (EA+) o negativo (EA-).....	149
Figura 40. Análisis comparativo de la frecuencia de sensibilización a diferentes alérgenos mediante TPNE en pacientes con estudio alérgológico positivo (EA+) o negativo (EA-).....	150

Figura 41. Sintomatología nasal en los grupos RI y RAS.	153
Figura 42. Síntomas nasales en pacientes con RI/RAL.	154
Figura 43. Frecuencia de síntomas nasales en los grupos RAS y RAL.	154
Figura 44. Frecuencia de síntomas nasales en los grupos RAS y RAD.	155
Figura 45. Frecuencia de síntomas nasales en los grupos RAL y RAD.	156
Figura 46. Frecuencia de síntomas nasales en los grupos RAD y RI.	156
Figura 47. Gravedad de la rinitis en los grupos RAS y RAL.	157
Figura 48. Gravedad de la rinitis en los grupos RAL y RAD.	157
Figura 49. Gravedad de la rinitis en pacientes con RI/RAS.	158
Figura 50. Gravedad de la rinitis en los grupos RI y RAL.	159
Figura 51. Gravedad de la rinitis en los grupos RI y RAD.	159
Figura 52. Distribución de los síntomas a lo largo del año en los pacientes RAS y RI.	160
Figura 53. Frecuencia de síntomas a lo largo del año en pacientes con RAL y RI.	161
Figura 54. Distribución de los síntomas nasales en los grupos RI y RAD.	162
Figura 55. Factores desencadenantes en los grupos de estudio RAL, RAS, RAD y RI.	164
Figura 56. Frecuencia de conjuntivitis en los grupos de estudio RAL, RAS, RAD y RI.	165
Figura 57. Frecuencia de asma en los grupos de estudio RAL, RAS, RAD y RI.	165
Figura 58. Porcentaje de TPN positivas en los tres grupos de estudio.	166
Figura 59. Porcentaje de TPNE positivas en los grupos RAS y RAL.	167
Figura 60. Porcentaje de TPNE positivas en los grupos RAS y RAD.	168
Figura 61. Porcentaje de TPNE positivas en los grupos RAL y RAD.	168
Figura 62. Dosis de alérgeno requeridas para obtener una respuesta positiva al TPNE en los grupos RAS, RAL y RAD.	169
Figura 63. Frecuencia de monosensibilización vs polisensibilización establecidos por respuesta a positiva al TPNE en los grupos RAS, RAL y RAD.	170
Figura 64. Tipo de respuesta nasal al TPNE (unilateral, bilateral) con alérgenos en los distintos grupos.	171
Figura 65. Tipo de respuesta nasal (inmediata, tardía, dual) al TPNE con alérgenos en los distintos grupos.	171
Figura 66. Niveles de PCE a nivel basal en los 5 grupos analizados.	174
Figura 67. Niveles del PCE en los distintos grupos a diferentes tiempos tras la realización del TPNE.	175

Figura 68. Niveles de triptasa en los distintos grupos a diferentes tiempos tras la realización del TPNE.	176
Figura 69. Niveles de IgE específica en los distintos grupos a diferentes tiempos tras la realización del TPNE.....	177
Figura 70. Estrategia de adquisición del TAB con DP en un paciente positivo.....	178
Figura 71. Estrategia de adquisición del TAB con extracto de olivo en un paciente positivo.	178
Figura 72. Curvas dosis-respuesta para DP y Olivo en los diferentes grupos estudiados.	179
Figura 73. Datos individuales, mediana y rango intercuartílico de los IE en los diferentes grupos estudiados.	180
Figura 74. Porcentaje de individuos con un TAB positivo en los diferentes grupos estudiados.	180

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos inductores de rinitis (<i>Rondon, 2015a</i>).....	36
Tabla 2. Causas de rinitis en enfermedades sistémicas. Tomado de Rondon C, 2015 (<i>Rondon, 2015a</i>).....	39
Tabla 3. Clasificación de la rinitis alérgica (<i>Bousquet, 2008b</i>).	43
Tabla 4. Clasificación ARIA-modificada de la gravedad de la rinitis alérgica propuesta por Valero y col (<i>Valero, 2007</i>).	44
Tabla 5. Principales alérgenos implicados en la rinitis alérgica (<i>Bousquet, 2001</i>)..	49
Tabla 6. Clasificación de la rinitis (<i>Rondon, 2012b</i>).	69
Tabla 7. Estudios epidemiológicos sobre RAL.....	71
Tabla 8. Clasificación de la rinitis según el documento ARIA.....	89
Tabla 9. Clasificación y distribución por edades de las causas de rinitis en la infancia.....	89
Tabla 10. Características clínicas de los niños con rinitis	90
Tabla 11. Estudios sobre RAL en la edad pediátrica.	94
Tabla 12. Panel de alérgenos utilizado en las pruebas intraepidérmicas.....	115
Tabla 13. Clasificación según la concentración de IgE específica.	130
Tabla 14. Características clínicas y demográficas de la población de estudio.	139
Tabla 15. Análisis comparativo de las características clínicas y demográficas de los grupos EA+ o EA-.....	143
Tabla 16. Análisis comparativo de las características clínicas y demográficas de los pacientes con RAS, RAL, RAD y RI.	151
Tabla 17. Datos demográficos y clínicos de los diferentes grupos.....	173
Tabla 18. Media y rango intercuartílico de PCE nasal en ng/mL durante la monitorización de la TPNE.	174
Tabla 19. Media y rango intercuartílico de triptasa nasal en ng/mL durante la monitorización de la TPNE.	175
Tabla 20. Media y rango intercuartílico de IgE específica nasal a olivo y DP durante la monitorización de la provocación nasal.	176
Tabla 21. Media y rango intercuartílico de TAB a olivo y DP.	179
Tabla 22. Valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del TAB en cada uno de los grupos estudiados.....	181

ABREVIATURAS

Ag: Antígeno

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

ARIA: Rinitis alérgica y su impacto en el asma, del inglés, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*

ARNm: Ácido rinonucleico mensajero

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina, del inglés *calcitonin gene-related peptide*

CPA: Célula presentadora de antígenos

Der p 1: Alérgeno mayor del *Dermatophagoides pteronyssinus*

DA: Dermatitis atópica

DF: *Dermatophagoides farinae*

DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*

EA-: Estudio alergológico negativo

EA+: Estudio alergológico positivo

EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, del inglés *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

ECRHS: Encuesta de Salud de la Comunidad Europea de Enfermedades Respiratorias, del inglés *European Community Respiratory Health Survey*

END: Neurotoxina derivada del eosinófilo, del inglés *Eosinophil-Derived Neurotoxin*

EPO: Peroxidasa del eosinófilo, del inglés *eosinophil peroxidase*

EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos

EVA: Escala visual analógica

Fc: Fracción constante

FcεRI: Receptor de alta afinidad de IgE

GC: Grupo control

GM-CSF: Factor estimulador de crecimiento de colonias de monocitos y granulocitos, del inglés *growth-stimulating factor and granulocyte-monocyte colony*

Abreviaturas

HLA: Antígeno leucocitario humano, del inglés *human leukocyte antigen*

IC: Intervalo de confianza

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1, del inglés *Intercellular Adhesion Molecule 1*

IE: Índice de estimulación

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IFN- γ : Interferón γ

IgE: Inmunoglobulina E

ISAAC: Estudio internacional sobre asma y alergias en la infancia, del inglés *International Study on Asthma and Allergies in Childhood*

ITA: Inmunoterapia con alérgenos

LN-N: Lavado nasal usando la técnica de Naclerio

LT: Leucotrieno

LT B₄: Leucotrieno B₄

LT C₄: Leucotrieno C₄

LT D₄: Leucotrieno D₄

LT E₄: Leucotrieno E₄

LT-cis: Leucotrieno cisteínico

MBP: Proteína básica del eosinófilo, del inglés *major basic protein*

NANC: Fibras no-adrenérgicas no-colinérgicas

NARES: Síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia

NKA: Neuroquinina A

NPY: Neuropeptido Y

OMA: Otitis media aguda

OMS: Organización mundial de la salud

OR: odds ratio

PAF: Factor activador plaquetario, del inglés *platelet activating factor*

PCE: Proteína catiónica del eosinófilo

PG: Prostaglandina

PG D₂: Prostaglandina D2

PG E₁: Prostaglandina E1

PG E₂: Prostaglandina E2

PG F₂: Prostaglandina F2

PG I₂: Prostaglandina I2

PHI: Péptido histidina isoleucina

RA: Rinitis alérgica

RAc: Rinometría acústica

RAD: Rinitis alérgica dual

RAL: Rinitis alérgica local

RAS: Rinitis alérgica sistémica

RI: Rinitis idiopática

Rint: Rango intercuartílico

RNA: Rinitis no alérgica

SAPALDIA: Estudio suizo de la contaminación del aire y las enfermedades pulmonares en adultos, del inglés *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*

SCARPOL: Estudio suizo de alergia y síntomas respiratorios en la infancia con respecto a la contaminación del aire, del inglés *Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution*

SCF: Factor de las células madre, del inglés *Stem Cell Factor*

sIgE: IgE específica, del inglés *specific IgE*

SP: Sustancia P

TAB: Test de activación de basófilos

TGF- β : Factor transformador del crecimiento β , del inglés *transforming growth factor β*

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

TPN: Test de provocación nasal

Abreviaturas

TPNE: Test de provocación nasal específico

TPN-M: Test de provocación nasal con múltiples alérgenos

TPN-S: Test de provocación nasal con un solo alérgeno, del inglés *single*

TXA2: Tromboxano A2

VCAM-1: Molécula de adhesión del endotelio vascular

VIP: Péptido intestinal vasoactivo, del inglés *vasoactive intestinal peptide*

INTRODUCCIÓN



1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA RINITIS

1.1 Definición

La rinitis es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal que cursa clínicamente con síntomas de prurito nasal, estornudos, rinorrea anterior o posterior y/o obstrucción nasal (*Bousquet, 2008b*).

1.2 Anatomía y Fisiología de las fosas nasales

Las fosas nasales, junto con los senos paranasales, constituyen un órgano multifuncional. Entre las distintas funciones se encuentran la respiratoria, la sensorial (olfacción), la fonatoria y la adaptación del organismo al medio ambiente.

1.2.1 Anatomía macroscópica de las fosas nasales

Las fosas nasales son dos corredores de 7'5 cm de largo y 5 cm de alto, separados por el tabique nasal, que canalizan y acondicionan el aire inspirado.

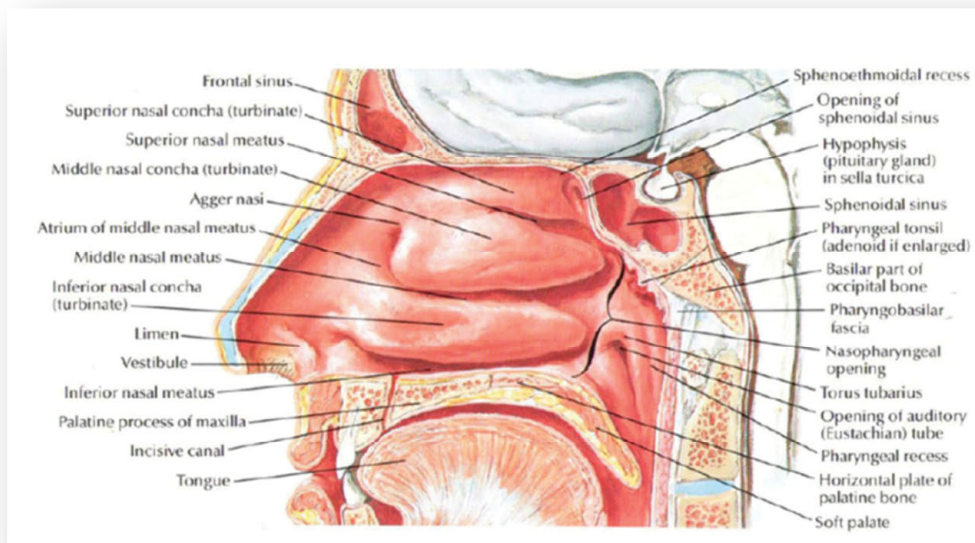


Figura 1. Pared lateral de las fosas nasales (*Lockey, 2015*)

La **pared lateral o externa osteocartilaginosa** consta de una zona posterior ósea integrada por los cornetes superior, medio e inferior que delimitan tres espacios denominados meatos. El cornete inferior es el de mayor tamaño (3-4 cm) y es un hueso independiente. La mucosa que lo recubre contiene grandes espacios vasculares. Este cornete cubre el meato inferior, donde desemboca el conducto lácrimo-nasal. El cornete medio o etmoidal inferior recubre al meato medio, en el

que drenan los senos frontal, maxilar y celdas etmoidales anteriores y medias. El cornete superior es pequeño. Recubre el meato superior, en donde drenan las celdas etmoidales posteriores.

Cada fosa nasal puede dividirse en cuatro partes: vestíbulo, atrio (que desde el extremo superior del cornete medio se dirige hacia el vestíbulo), la región olfatoria y la región respiratoria, que constituye el resto de la cavidad (Mérida, 2004).

1.2.2 La mucosa nasal

Las fosas nasales están tapizadas por una mucosa que podemos diferenciar en dos tipos desde el punto de vista microscópico: respiratoria y olfatoria. Ambas constan de epitelio y lámina propia, separadas por la membrana basal (Mérida, 2004).

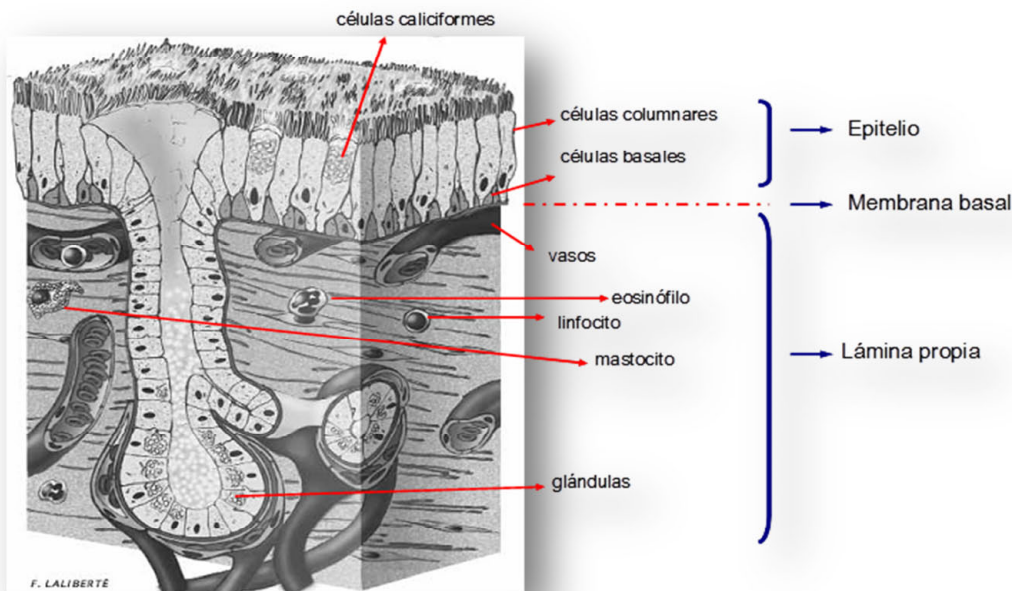


Figura 2. Capas de la mucosa respiratoria nasal (Bousquet, 2001).

La mucosa olfatoria recubre el techo de las fosas nasales. Por su aspecto se denomina “mancha amarilla” y en ella se encuentra el órgano de la olfacción.

La mucosa respiratoria tapiza prácticamente la totalidad de las fosas y en ella diferenciamos la zona vestibular (tercio anterior) y la zona respiratoria (dos tercios posteriores de la cavidad nasal).

El epitelio de la mucosa respiratoria es cilíndrico pseudoestratificado, con células firmemente unidas por prolongaciones terminales que conforman una barrera física frente al flujo paracelular y a agentes nocivos (Baroody, 1999). Por el contrario el

epitelio de la zona vestibular es un epitelio plano escamoso estratificado, que cambia a escamoso y transicional en el tercio anterior (con células cubiertas de microvellosidades en lugar de cilios).

En la mucosa nasal se han identificado distintos tipos celulares entre los que se encuentran mastocitos, que se suelen localizar justo por debajo de la membrana basal y en el epitelio; los basófilos, que pueden infiltrar la mucosa tras la exposición al alérgeno (*Howarth, 2003*); los eosinófilos, (*Bousquet, 2001*), los neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. Los neutrófilos, al igual que los eosinófilos, tienen una notable tendencia a emigrar a través del epitelio superficial y a menudo se encuentran en la secreción nasal normal (*Christodouloupoulos, 2000; Mérida, 2004*).

El epitelio respiratorio nasal y sinusal está cubierto por una fina capa de secreción nasal constituida por una mezcla de moco viscoso procedente de las células caliciformes, glándulas seromucosas y glándulas serosas (*Bousquet, 2001; Mérida, 2004*). Los principales componentes de las secreciones nasales son agua (95-97%), mucina (2,5-3%), electrolitos (1-2%) y proteínas (albúmina, inmunoglobulinas y enzimas proteolíticas y bacteriolíticas como la lactoferrina y la lisozima) que ejercen una función protectora inespecífica frente a la infección (*Baroody, 1999; Bousquet, 2001*).

1.2.3 Vascularización de las fosas nasales

La sangre arterial llega a la lámina propia de la mucosa nasal vía arteriolas desde donde alcanzará el sistema de drenaje venoso a través de la red superficial de capilares o de las anastomosis arteriovenosas (*Scadding, 2002*). La red superficial de capilares fenestrados se sitúa justo por debajo de la membrana basal, rodeando al tejido glandular. Las fenestraciones permiten la extravasación o exudación plasmática necesaria para la nutrición del epitelio y el tejido glandular, y para la defensa inmunológica local (*Howarth, 2003*).

El sistema venoso lo compone un laberinto de sinusoides cavernosas sin válvulas, más prominentes en la lámina propia de los cornetes, que intervienen en el calentamiento y humidificación del aire inspirado (*Scadding, 2002*).

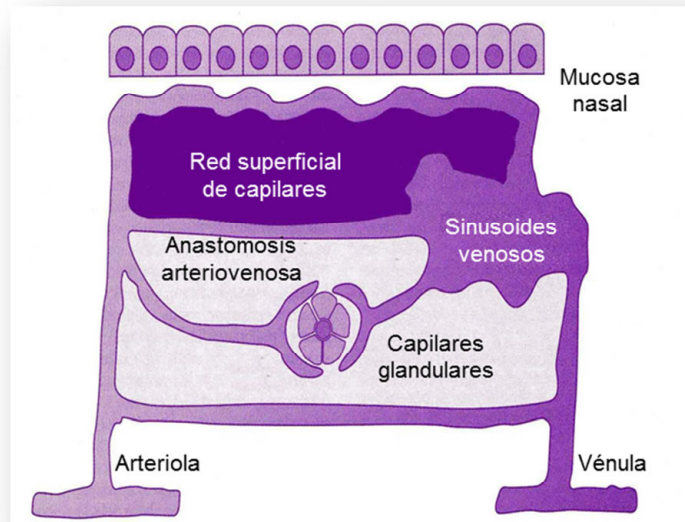


Figura 3. Vascularización de la mucosa nasal (Howarth, 2003).

La congestión vascular de las sinusoides venosas produce un engrosamiento de los cornetes, incrementando la resistencia de la vía aérea nasal y reduciendo el flujo aéreo nasal.

Éste sistema vascular hace posible que la mucosa nasal pueda encogerse o expandirse rápidamente en respuesta a estímulos nerviosos, mecánicos, térmicos o químicos (Bousquet, 2001; Howarth, 2003).

1.2.4 Inervación de las fosas nasales

La inervación sensitiva o aferente la realizan el nervio trigémino y el nervio olfatorio. Las terminaciones nerviosas del nervio olfatorio forman el área olfatoria en el techo de las fosas nasales y actúa como quimiorreceptor del aire inspirado, receptor del sentido del olfato y facilitador del sentido del gusto. Las ramas oftálmica y maxilar del nervio trigémino recogen fibras nerviosas sensitivas de la mucosa nasal y del vestíbulo nasal de tacto, dolor, temperatura, picor y apreciación del flujo aéreo nasal. Estos nervios contienen fibras no-adrenérgica no-colinérgica (NANC) sensibles a estímulos químicos y responsables del inicio del estornudo y de la hipersecreción nasal refleja. Las fibras sensoriales C del trigémino contienen sustancia P (SP), neuroquinina A (NKA) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, del inglés *calcitonin gene-related peptide*), en las terminaciones nerviosas que rodean al ganglio esfenopalatino y a los vasos sanguíneos de la mucosa nasal. Algunos autores apoyan la idea de que estos neuropéptidos intervienen en la vasodilatación, extravasación plasmática, inflamación

neurogénica, en interacción nervio-mastocito relacionando el sistema nervioso con el sistema inmunológico y estando estas sustancias implicadas en la respuesta alérgica (*Togias, 1988*).

La inervación eferente se realiza mediante el sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático. Las fibras parasimpáticas inervan las glándulas nasales y en menor medida los vasos; y las simpáticas la capa muscular de las arterias y de las venas sinusoidales.

Los neurotransmisores parasimpáticos (acetilcolina, el péptido intestinal vasoactivo VIP, del inglés *vasoactive intestinal peptide*) y el péptido histidina isoleucina (PHI) pueden ser liberados por reflejos axónicos produciendo vasodilatación, secreción glandular y engrosamiento de la mucosa nasal. Estos reflejos pueden ser activados tanto por sustancias irritantes como por mediadores inflamatorios. Los neurotransmisores simpáticos (noradrenalina y el neuropéptido Y (NPY)) son de acción vasoconstrictora (*Bousquet, 2001; Howarth, 2003; Mérida, 2004*).

1.2.5 Fisiología de las fosas nasales

La respiración nasal es la vía natural para el paso del aire en la respiración. La función fisiológica más importante de la nariz es analizar el aire inspirado con el fin de detectar irritantes que pueden dañar la vía aérea, y acondicionar el aire para que llegue a los pulmones en condiciones óptimas (*Howarth, 2003; Mérida, 2004; Rondon, 2015a*).

La resistencia nasal al paso del aire depende del calibre del conducto y sus estrecheces, y se regula por la vasomotricidad de arteriolas, anastomosis arteriovenosas y venas musculares (*Mérida, 2004*). La humidificación del aire se realiza mediante las secreciones seromucosas de las glándulas de la mucosa nasal, el intercambio de líquidos en la mucosa vascularizada y al aumento del flujo sanguíneo a través de los sinusoides (*Scadding, 2002; Mérida, 2004*). La función de filtración se realiza mediante mecanismos físicos y químicos (*Mérida, 2004*). Así, un flujo aéreo turbulento favorece el impacto en la mucosa de partículas de tamaño superior a 2 μm . Estas partículas una vez atrapadas en la mucosa nasal, mediante el transporte mucociliar son movilizadas hacia la faringe y posteriormente deglutidas. (*Scadding, 2002; Mérida, 2004*).

Las secreciones nasales representan la primera línea de defensa frente a gran cantidad de bacterias, virus y sustancias químicas (*Mérida, 2004*), gracias a su contenido en inmunoglobulinas, proteínas antibacterianas y sustancias producidas

por las células epiteliales tales como neuropéptidos, endotelinas, óxido nítrico, metabolitos del ácido araquidónico y citoquinas (Baroody, 1999; Mérida, 2004).

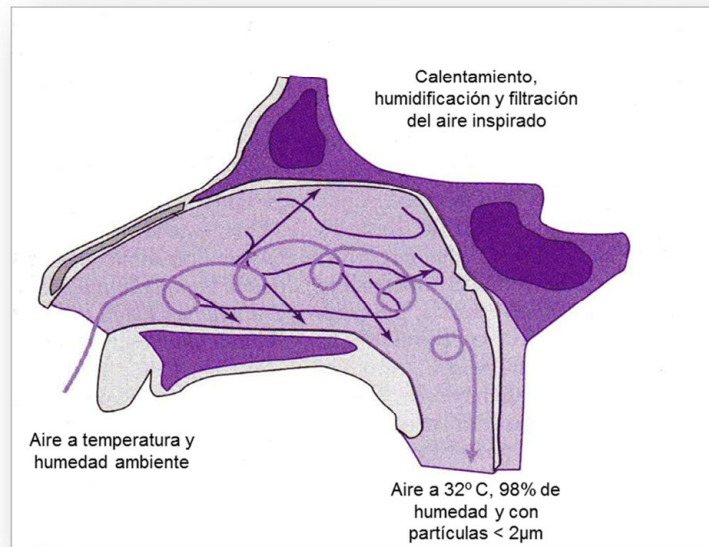


Figura 4. Funciones de las fosas nasales en el calentamiento, humidificación y filtración del aire inspirado (Howarth, 2003).

Por último, la función olfativa, se realiza mediante la captación de estímulos olfatorios y su canalización por el nervio olfatorio al bulbo y centros secundarios y terciario del hipocampo, cuerpo calloso y lóbulo frontal (Mérida, 2004).

1.3 Clasificación

La rinitis es un síndrome complejo producido por múltiples factores etiológicos, varios de los cuales pueden coexistir en un mismo paciente. Fruto de esta complejidad han sido las diversas clasificaciones de rinitis propuestas a lo largo de los años, entre las que destacan la publicada por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, del inglés European Academy of Allergy and Clinical Immunology) en 1994 (IRMWG, 1994), y revisada en el año 2000 y la propuesta en el documento ARIA en 2001 (del inglés *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma*) (Bousquet, 2001), actualizada en 2008 (Bousquet, 2008b) y en 2010 (Brozek, 2010).

Desde un punto de vista etiológico, la rinitis ha sido clasificada durante mucho tiempo en dos grandes grupos, rinitis alérgica (RA) y rinitis no alérgica (RNA). En esta primera clasificación, el diagnóstico de RA se basaba en la identificación del

aeroalérgeno responsable mediante pruebas alérgicas cutáneas y/o detección de sIgE en suero, reservando el diagnóstico de RNA para los pacientes con pruebas alérgicas cutáneas negativas y ausencia de sIgE en suero (Molgaard, 2007).

Sin embargo, estudios recientes han demostrado la existencia de nuevos fenotipos de rinitis (rinitis alérgica local (RAL), y rinitis mixta), así como la relevancia clínica y prevalencia de la rinitis infecciosa no alérgica han hecho necesaria una nueva clasificación etiológica de la rinitis en tres grandes grupos: RA, RNA y rinitis mixta. Esta nueva clasificación incluye la RAL como un fenotipo independiente dentro de la RA, y la rinitis infecciosa como un fenotipo independiente dentro de RNA (Figura 5).

Estudios realizados en los últimos años (Powe, 2001; Powe, 2004; Rondon, 2007; Rondon, 2008) han demostrado que un subgrupo de pacientes con clínica sugestiva de RA y que previamente habían sido diagnosticados de RNA presentan una forma localizada de alergia en la mucosa nasal denominada RAL (Rondon, 2009) o “entopia” (Powe, 2003). Tras la descripción de este nuevo fenotipo, en 2010 se propuso una nueva clasificación etiológica incluyendo la RAL como una fenotipo independiente y bien definido de RA, en el que estos sujetos desarrollan una respuesta alérgica localizada en la mucosa nasal en ausencia de atopia (Rondon, 2010b).

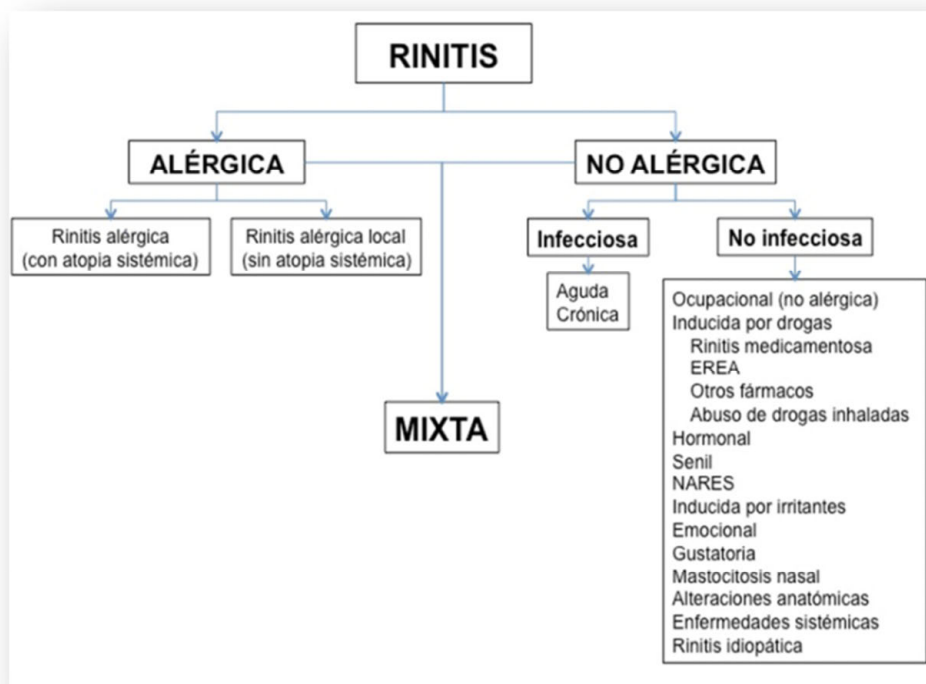


Figura 5. Nueva clasificación etiológica de la rinitis (Rondon, 2015a).

Desde el punto de vista etiológico, la RA y la rinitis infecciosa no alérgica constituyen los dos tipos de rinitis más frecuentes (*Bousquet, 2008b; Bousquet, 2010*). Sin embargo, desde el punto de vista clínico posiblemente la forma más frecuente es la rinitis mixta (*Settipane, 2001; Bernstein, 2009*), definida como la presencia en un mismo sujeto de una RA y una RNA asociada. Este fenotipo clínico de rinitis mixta, se estima que puede llegar a afectar al 70% del total de pacientes con rinitis (*Bernstein, 2009*).

Esta nueva clasificación ha permitido mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con rinitis, y de las posibles comorbilidades asociadas.

1.3.1 Clasificación de la RA

Dentro de la RA es importante diferenciar tres fenotipos o formas clínicas diferentes: RA clásica con atopia sistémica o RA sistémica (RAS), RAL, y RA dual (RAD), cuyas definiciones y características fisiopatológicas y clínicas serán objeto de este trabajo y por tanto tratadas en profundidad en los siguientes apartados de ésta tesis.

1.3.2 Clasificación de la RNA

a) Rinitis infecciosa

Es una rinitis inflamatoria producida por agentes infecciosos que en base a la duración de la enfermedad se divide en rinitis o rinosinusitis aguda (< 12 semanas de duración y resolución completa de los síntomas) y crónica (> 12 semanas y sin resolución completa (*Bousquet, 2008b*). El diagnóstico se basa en la historia clínica (malestar general, cefalea, fiebre o febrícula y rinorrea purulenta), hemograma, estudio microbiológico y radiográfico.

La rinitis vírica o catarro común es la causa más frecuente de rinitis infecciosa aguda (*Bousquet, 2001; Brozek, 2010*), afectando a todos los grupos de edad. Los virus generalmente implicados son adenovirus, virus sincitial respiratorio, virus de la influenza y rinovirus. Cursa con rinorrea profusa, estornudos, obstrucción, sensación de escozor o quemazón. Habitualmente es autolimitada, evolucionando favorablemente en 7-10 días (*Rondon, 2015a*).

Las bacterias son los agentes infecciosos más frecuentes en la rinosinusitis crónica infecciosa. En la mayoría de los casos suele ser secundaria a las infecciones virales. Se estima que entre el 0,5 y el 2% de las infecciones víricas del aparato respiratorio superior progresan hacia una infección bacteriana (*Gwaltney, 1996*).

Generalmente afecta a los senos paranasales, cursando con intensa obstrucción nasal, rinorrea mucopurulenta, dolor facial y ocasionalmente fiebre. La citología del exudado nasal muestra predominio de neutrófilos. Las bacterias implicadas más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* (20-35%) y *Haemophilus influenza* (6-26%) (Gwaltney, 1992). En casos especiales como la fibrosis quística los microorganismos más importantes son el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomona aeruginosa* (Bousquet, 2001).

Las infecciones por hongos, fundamentalmente *Aspergillus*, suelen estar involucradas en casos de rinosinusitis crónica refractaria, especialmente en pacientes inmunodeprimidos (Manning, 1998).

Las alteraciones en la función mucociliar (ya sea congénita como en la fibrosis quística y la discinesia ciliar primaria, o secundaria a infecciones), las inmunodeficiencias y la alergia pueden actuar como factores predisponentes de las infecciones rinosinusales crónicas (Lund, 1991).

b) Rinitis ocupacional

Puede estar producida por un mecanismo inmunológico específico o por uno no inmunológico por una respuesta de hiperreactividad nasal inespecífica a un agente aerotransportado presente en el lugar de trabajo. Suele ir asociada a asma ocupacional. (Schiffman, 1992; Bousquet, 2001; Quirce, 2001; Quirce, 2006; Campo, 2010; Aranda, 2013).

Las causas más frecuentes son los compuestos de bajo peso molecular como isocianatos, aldehídos, ninhidrina y compuestos farmacéuticos. En este tipo de rinitis es característico que los síntomas aparezcan en relación con el ambiente laboral, con mejoría los fines de semana y en vacaciones. Si se trata de una respuesta de hiperreactividad nasal inespecífica los estornudos aparecen de forma explosiva y paroxística, y se suelen acompañar de prurito nasal u ocular, e hidrorrea profusa, desapareciendo rápidamente al cesar la exposición al agente irritante. Si el mecanismo implicado es inmunológico, el inicio de los síntomas no es tan explosivo, y se van intensificando a medida que aumenta la exposición. A veces, pueden aparecer horas más tarde, después de finalizar la exposición, en forma de respuesta tardía (Siracusa, 2013; Tarlo, 2014).

c) Rinitis inducida por fármacos

Existe una gran variedad de medicamentos capaces de producir síntomas nasales (Tabla 1). Dentro de este grupo podemos diferenciar entre cuatro tipos de rinitis:

rinitis medicamentosa, enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (EREAs), rinitis inducida por otros fármacos y rinitis por abuso de drogas inhaladas

Grupo	Nombre
1. Parasimpaticomiméticos	Metacolina
	Carbacol
	Metanecol
	Pilocarpina
2. Antihipertensivos	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)
	Hidroclorotiazida
	Reserpina
	Hidralazina
	Guanetidina
	Metildopa
	Prazosín
3. Betabloqueantes	Propranolol
	Nadolol
	Labetalol
4. Antidepresivos, antipsicóticos	Tiordazina
	Amitriptilina
	Alprazolam
	Clorpromazina
	Otros
5. Anticonceptivos hormonales	
6. AAS y otros AINEs	
7. Agentes tópicos oculares (betabloqueantes...)	
8. Otros: conservantes (como cloruro de benzalconio), antibióticos, nebulizadores, etc.	

Tabla 1. Fármacos inductores de rinitis (Rondon, 2015a).

i. Rinitis medicamentosa

Se produce por el abuso de vasoconstrictores tópicos nasales y se caracteriza por una hipertrofia inflamatoria de la mucosa nasal y una obstrucción intensa como síntoma fundamental. En estadios tempranos la mucosa nasal es pálida y edematosa, mientras que en los estadios más avanzados se muestra atrófica, eritematosa y con costras; presentando cambios histológicos consistentes en pérdida de cilios, metaplasia escamosa y fibrosis (Mora-González, 2004). Los fármacos más frecuentemente implicados son las aminas simpaticomiméticas (efedrina, pseudoefedrina) y sobre todo, los imidazoles (oximetazolina y xilometazolina), agonistas alfa-adrenérgicos con gran capacidad descongestionante (Graf, 1997; Salib, 2004; Bousquet, 2008b).

ii. Enfermedad Respiratoria Exacerbada por AINEs (EREA)

Se caracteriza por la aparición de rinitis y/o broncospasmo desencadenados por la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con que presentan de base rinitis, rinosinusitis crónica con/sin poliposis nasal y asma bronquial (*Stevenson, 2006*).

d) Rinitis hormonal

Se relaciona con desequilibrios hormonales fisiológicos durante el ciclo menstrual (*Ellegard, 1994*), la pubertad, el embarazo (*Mabry, 1986; Ellegard, 1999*) así como patológicos como el hipotiroidismo (*Incaudo, 1991*) y la acromegalia (*Fatti, 2001*).

La producción fisiológica de estrógenos y progesterona que tiene lugar durante el ciclo menstrual, la pubertad y el embarazo originan un aumento de la actividad de las glándulas seromucosas y el volumen sanguíneo nasal, produciendo retención hídrica y edema submucoso con la consiguiente obstrucción nasal (*Olive-Perez, 1995; Howarth, 2003; Mora-González, 2004*). La privación hormonal que ocurre durante la menopausia puede ser la responsable de la rinitis atrófica que padecen mujeres postmenopáusicas.

e) Rinitis senil o del anciano

Es consecuencia de un desequilibrio vegetativo o de una alteración de los receptores muscarínicos. Afecta a personas de edad avanzada y cursa con hidrorrea profusa (*Bousquet, 2008a*). Suele responder bien al tratamiento con anticolinérgicos intranasales.

f) Síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES)

El NARES (*Mullarkey, 1980; Jacobs, 1981*) se caracteriza por la presencia de síntomas persistentes de prurito nasal, estornudos, rinorrea, obstrucción nasal y eosinofilia nasal (*Bousquet, 2001; Mora-González, 2004*). Se asocia aproximadamente en el 50% de los casos a hiperreactividad bronquial (*Leone, 1997*), menos frecuentemente a asma bronquial intrínseco (*Mora-González, 2004; Bousquet, 2008a*) y en más de una tercera parte de los casos a pólipos nasosinusales eosinofílicos. En algunos casos se ha propuesto que el NARES podría ser una fase temprana de la EREA (*Kanny, 1994; Bachert, 2002*).

g) Rinitis por irritantes

Es secundaria a la exposición a estímulos irritantes inespecíficos físicos o químicos, como los cambios bruscos de temperatura, el aire frío y seco, el ejercicio

físico, la ingesta de alcohol, los olores irritantes, entre otros (*Rondon, 2015a*). Los síntomas pueden aparecer en personas normales si la concentración del irritante es suficientemente alta (*Shusterman, 1998; Leroyer, 1999*), no estando clara la diferencia entre una respuesta fisiológica normal y patológica (*Bousquet, 2008a*). Dentro de este grupo cabe destacar la “rinitis del deportista” como modelo de rinitis desencadenada por ejercicio físico (*Bousquet, 2008a*), y la “rinitis del esquiador”, como modelo de rinitis por exposición al aire frío y seco (*Silvers, 1992*).

h) Rinitis emocional

En algunos pacientes el estrés y otras emociones como la excitación sexual pueden desencadenar síntomas nasales probablemente a través de la estimulación del sistema nervioso autónomo (*Bousquet, 2008a*).

i) Rinitis gustatoria

Determinados alimentos como los picantes, las especias y las bebidas alcohólicas, producen una estimulación de los receptores parasimpáticos nasales y receptores sensitivos de la boca y orofaringe, desencadenando la aparición súbita de rinorrea acuosa profusa durante la comida. Puede haber sensación de quemazón en la boca, lagrimeo, aumento de sudoración y enrojecimiento facial, causado por la reacción parasimpática. Esta reacción no está mediada por IgE, ni se produce una degranulación de los mastocitos siendo inhibida por la tropina (*Raphael, 1989*).

j) Mastocitosis nasal

Es una rinitis inflamatoria poco frecuente de etiología desconocida y diagnóstico histológico, con infiltración de mastocitos sin eosinofilia. El tratamiento consiste en el uso de corticoides tópicos y/o sistémicos. (*Settipane, 2001*).

k) Rinitis secundaria a alteraciones anatómicas

Los traumatismos nasales, las desviaciones septales, y la hipertrofia de los cornetes, entre otros, producen contacto entre las paredes nasales originando una estimulación directa de las terminaciones nerviosas parasimpáticas de la mucosa nasal y provocando una reacción secretora vasomotora (*Segal, 1999*).

l) Rinitis no alérgica en enfermedades sistémicas

Enfermedades sistémicas pueden producir síntomas de rinitis como una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Tabla 2). En estos casos, el diagnóstico y manejo de la enfermedad primaria es fundamental.

	Enfermedad
Enfermedades autoinmunes	Síndrome de Sjögren
	Lupus eritematoso sistémico
	Policondritis
	Síndrome de Churg-Strauss
Otras	Fibrosis quística
	Síndromes de disfunción ciliar (síndrome de Kartagener...)
	Sarcoidosis
	Immunodeficiencias
	Amiloidosis
	Síndrome de fatiga crónica

Tabla 2. Causas de rinitis en enfermedades sistémicas. Tomado de Rondon C, 2015 (Rondon, 2015a).

m) Rinitis atrófica

También llamada “ocena”, se caracteriza por la progresiva atrofia de la mucosa y del hueso de los cornetes así como por la producción de abundantes costras malolientes. La cavidad de las fosas nasales aumenta de tamaño a pesar de lo cual el sujeto tiene sensación de obstrucción. Es más frecuente en edades avanzadas. Su etiología es desconocida, aunque ha sido atribuida a infección por diversas bacterias, como *Klebsiella ozaenae* (Henriksen, 1959), cocobacilo de Loewenberg, cocobacilo de Pérez, *Proteus vulgaris*, estafilococos y estreptococos, entre otros (Mora-González, 2004; Bousquet, 2008a).

n) Rinitis idiopática

El término rinitis idiopática (RI) se utiliza para designar a un grupo de pacientes con rinitis de causa desconocida a cuyo diagnóstico se llega tras un proceso de exclusión de otras posibles causas de rinitis (Bousquet, 2001; van Rijswijk, 2005). Los principales mecanismos fisiopatológicos propuestos incluyen:

-Mecanismos neurogénicos: incluyen: desequilibrio entre los sistemas nerviosos parasimpático y simpático (Bousquet, 2008a), hiperactividad del sistema no-adrenérgico/no-colinérgico (Wolf, 1988; Lacroix, 1995), hiperestesia o disestesia del sistema nervioso central (Sanico, 1998; van Rijswijk, 2005) y liberación de óxido nítrico sintasa en las células musculares lisas de los senos cavernosos (Ruffoli, 2000; Bousquet, 2008a).

-Mecanismos inflamatorios: algunos autores han demostrado la existencia de un proceso inflamatorio crónico con infiltración eosinofílica de la mucosa nasal y

buena respuesta a corticoides intranasales (*Small, 1982*), sin embargo, otros estudios no han encontrado infiltrado de células inflamatorias en las biopsias de mucosa nasal de pacientes con rinitis idiopática (*Blom, 1995; van Rijswijk, 2003*).

- Alteraciones en la permeabilidad de la mucosa nasal: (*Bousquet, 2001*)
Clínicamente se caracteriza por rinorrea abundante y transparente, obstrucción nasal y estornudos en salvas; puede asociarse a cefalea. No son frecuentes el prurito nasal o palatino, la conjuntivitis ni el asma (*Rondon, 2015a*).

2 RINITIS ALÉRGICA

2.1 La rinitis alérgica, un problema de salud en aumento

La RA ha sido declarada uno de los principales problemas de salud de la humanidad por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Constituye la enfermedad alérgica más frecuente, con más de 600 millones de pacientes en todo el mundo y una prevalencia del 20-40% en la población general (*Asher, 1998; Bousquet, 2001*). En la últimas cuatro décadas hemos asistido a un continuo e importante aumento de su prevalencia, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, asignándose incluso el termino de “*epidemia*”. Las cifras más altas se encuentran en países desarrollados del hemisferio norte, afectando al 23-30% de la población en Europa y al 12-30% de la población en Estados Unidos (Figura 6). En España se estima que la población afectada llega al 21.5% (*Bauchau, 2004*).

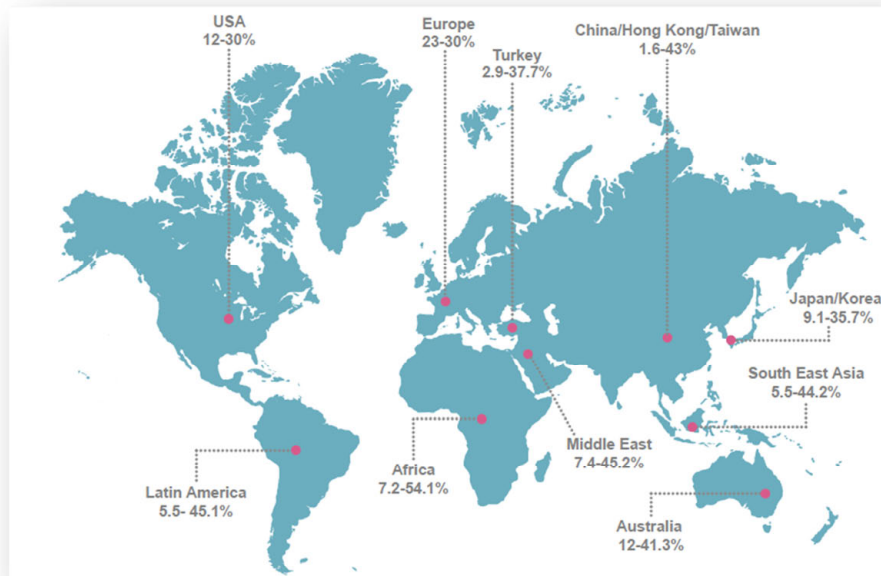


Figura 6. Prevalencia de rinitis alérgica en diferentes regiones del mundo (Tong MFC, 2015).

Estas cifras de prevalencia de RA en la población general, aun siendo muy elevadas, se estiman que son inferiores a las reales ya que provienen de estudios epidemiológicos previos a la detección de la rinitis alérgica local (RAL), siendo por ello necesario la realización de nuevos estudios epidemiológicos que ayuden a conocer el alcance real de la RA con atopia sistémica y de la RAL en la población infantil y adulta.

La RA es la enfermedad respiratoria no infecciosa más frecuente a nivel mundial, pudiendo afectar a sujetos de todas las edades, grupos étnicos y países, con un claro predominio en sujetos jóvenes, de edad inferior a 30 años, los cuales representan el 80% de los casos. En nuestro país el estudio *Alérgica-2005* confirmó a la RA como la enfermedad alérgica más frecuente, afectando al 55.5% de los pacientes.

La RA produce un importante deterioro de la calidad de vida de los individuos, del rendimiento escolar y laboral, y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial (Bousquet, 2001; Bousquet, 2008b). Un 65% de los sujetos presentaban además conjuntivitis y un 37% asma asociada (Navarro, 2009).

El paciente con RA es un paciente complejo aquejado de una enfermedad respiratoria crónica que suele comenzar en edades tempranas de la vida y presentar una larga evolución, con asociación frecuente de otras enfermedades

alérgicas como asma bronquial, conjuntivitis, sinusitis, o poliposis nasal entre otras. Todo ello conlleva un elevado coste socioeconómico y laboral para el sistema sanitario y para el paciente, que en Europa es superior a 150 billones de Euros/año. Por lo que el desarrollo de estrategias y planes de investigación, diagnóstico y tratamiento precoz, y de educación sanitaria son fundamentales para mejorar el manejo clínico y la calidad de vida de los individuos con alergia respiratoria y de sus familiares.

2.2 Definición y clasificación

La RA se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal, mediada por anticuerpos IgE y desencadenada por la inhalación de aerológenos a los que el sujeto se encuentra previamente sensibilizado. Clínicamente se caracteriza por la aparición de prurito nasal, estornudos, rinorrea por lo general acuosa o mucosa, y obstrucción nasal (*IRMWG, 1994; Marmouz, 2000*).

Tradicionalmente, la RA se ha clasificado atendiendo al periodo de exposición al alérgeno, en RA estacional, perenne y ocupacional. La RA estacional se debe a la exposición a alérgenos presentes en la atmósfera durante una estación concreta, (principalmente pólenes y algunos hongos). La RA perenne está causada por alérgenos presentes en el ambiente durante todo el año (generalmente ácaros del polvo, epitelios de animales, hongos, cucarachas, etc). En la RA ocupacional el alérgeno responsable está presente en el ambiente laboral (*Mygind, 1983; IRMWG, 1994; Dykewicz, 1998; van Cauwenberge, 2000*).

Sin embargo, esta clasificación presentaba ciertas limitaciones (*Mygind, 1983; Bousquet, 2001*), pues en determinadas zonas geográficas, como ocurre con los hongos en los climas tropicales y el polen de parietaria en el área mediterránea, los alérgenos pueden estar presentes durante la mayor parte del año. Por otra parte, los “alérgenos perennes” no siempre están presentes en el medio o incluso su concentración puede sufrir variaciones estacionales, como ocurre con las poblaciones de ácaros, por lo que el paciente puede exponerse a ellos de forma intermitente. Así mismo, en muchas ocasiones los sujetos están polisensibilizados a diferentes alérgenos, no pudiendo diferenciarse claramente la rinitis perenne de la estacional (*Ciprandi, 2005*). Además, el efecto *priming* o de cebado de la mucosa nasal inducido por bajas concentraciones de alérgenos, y la existencia de una mínima inflamación nasal persistente en el paciente con RA, pueden causar

que los síntomas no ocurran en conjunción con la estación del alérgeno (*Bousquet, 2001*).

En el año 2001, un grupo de expertos, el *ARIA Workshop Expert Panel*, en colaboración con la OMS, elaboraron la guía *ARIA* (*Bousquet, 2001*), actualizada años después (*Bousquet, 2008b; Brozek, 2010*) que supuso un gran avance en el reconocimiento de la importancia clínica de la RA contribuyendo a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. La guía *ARIA* clasifica la RA en función de la frecuencia y duración de los síntomas en “intermitente” y “persistente”, y de la gravedad en “leve” y “moderada-grave” (Tabla 4), teniendo en cuenta no solo la intensidad de los síntomas, sino también la repercusión sobre la calidad de vida (*Bousquet, 2001; Bousquet, 2008b; Brozek, 2010*). Sin embargo, esta clasificación de gravedad en dos categorías, ha resultado de poca utilidad para la práctica clínica habitual debido a la gran heterogeneidad de la categoría “moderada-grave” (*Demoly, 2013*).

Tipo	
Intermitente:	< 4 días a la semana
Están presentes los siguientes síntomas:	< 4 semanas consecutivas
Persistentes:	> 4 días a la semana
Están presentes los siguientes síntomas:	>4 semanas consecutivas
Leve: No están presentes las siguientes circunstancias:	Trastornos del sueño
	Deteriora de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas
	Deterioro del rendimiento escolar o laboral
	Síntomas molestos
Moderada grave: Está presente una de las siguientes circunstancias	Trastornos del sueño
	Deteriora de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas
	Deterioro del rendimiento escolar o laboral
	Síntomas molestos

Tabla 3. Clasificación de la rinitis alérgica (*Bousquet, 2008b*).

Por ello desde la publicación de la clasificación en 2001 (*Bousquet, 2001*), se han realizado varios intentos de mejora de esta clasificación. En este sentido, Valero y col. (*Valero, 2007*) encontraron una diferencia estadísticamente significativa y una mayor magnitud del efecto de la intensidad de los síntomas sobre la alteración de la calidad de vida cuando los pacientes presentaban uno, dos, tres ó los cuatro ítems. Dicha diferencia sirvió a los autores para proponer una clasificación *ARIA*-modificada de gravedad en tres categorías (Tabla 4).

	Intermitente	Persistente
	≤ 4 semanas de duración o ≤ 4 días / semana	>4 semanas y > 4 días / semana
Leve	Ningún ítem afectado	Ningún ítem afectado
Moderada	Entre 1 y 3 ítems afectados	Entre 1 y 3 ítems Afectados
Grave	4 ítems afectados	4 ítems afectados

Tabla 4. Clasificación ARIA-modificada de la gravedad de la rinitis alérgica propuesta por Valero y col (Valero, 2007).

En el momento actual se continúa utilizando tanto la clasificación tradicional de la RA (estacional/perenne) como la clasificación ARIA (intermitente/persistente).

3 RINITIS ALÉRGICA SISTÉMICA

3.1 Epidemiología y factores de riesgo

3.1.1 Estudios Epidemiológicos

Uno de los hechos más significativos en el campo de la alergología ha sido el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas acaecido en las últimas décadas, constituyendo un serio problema de salud pública en la mayoría de los países industrializados (Ulrik, 2000).

Como se mencionó anteriormente la RA representa un problema global de salud con una prevalencia del 20-40% de la población, llegando a afectar a más de 600 millones de sujetos en todo el mundo (Asher, 1998; Bousquet, 2001), y cuya prevalencia continúa en aumento en los últimos 50 años (Bousquet, 2008b). En algunos países estas cifras son incluso más altas, presentando sintomatología compatible con RA cerca del 40% de la población pediátrica (Wright, 1994; Strachan, 1997) y entorno al 50% de los adolescentes (Sears, 1993). En nuestro país la sintomatología nasal es el principal motivo de consulta (55,5%) de los pacientes atendidos en los servicios de alergia, confirmándose el diagnóstico de rinitis en un 63,7% de los casos (Navarro, 2009). En un estudio anterior (Sociológicos, 1999) la prevalencia media fue el 10,1%.

Estudios epidemiológicos realizados a partir de 1990 en ocho países con más de 100.000 sujetos, evidenciaron una prevalencia media de la RA estacional del 15% (Aas, 1997). En Estados Unidos se calcula que la RA afecta a 58 millones de

personas (*Settipane, 2003*), siendo uno de los 10 primeros motivos de consulta de los médicos de atención primaria (*Gregory, 1999*).

Uno de los estudios epidemiológicos más ambiciosos diseñado para describir la prevalencia y gravedad del asma, la rinitis y el eccema en niños, es el ISAAC (*Internacional Study on Asthma and Allergies in Childhood*) (*Asher, 1998*). En él participó una cohorte de 721.601 niños y se investigaron los factores genéticos, ambientales y de atención médica, así como las tendencias sobre prevalencia y gravedad. Los resultados detectaron una gran variación de las cifras de prevalencia de rinitis según países que oscilaba entre el 1,4% y 28,9%, y una correlación significativa entre la prevalencia de asma y de rinitis.

En el estudio ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) participaron 127.500 adultos, con edades comprendidas entre 20 y 44 años. Se detectó una estrecha relación entre positividad de tests cutáneos y presencia de síntomas nasales alérgicos en la población general (*Burney, 1994; Annesi-Maesano, 1998*).

En el estudio ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) se incluyeron 127.500 adultos, con edades comprendidas entre 20 y 44 años. Se detectó una estrecha relación entre la positividad de tests cutáneos y la presencia de síntomas nasales alérgicos en la población general (*Burney, 1994; Annesi-Maesano, 1998*).

El estudio SAPALDIA (*Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*) evaluó los efectos de niveles bajo-moderados de polución sobre la salud en una población adulta suiza, observando una prevalencia de RAS del 13,5%, y de rinitis estacional del 9,1% (*Wuthrich, 1995; Tschopp, 1998*).

En el estudio SCARPOL (*Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution*) participaron 2.954 escolares suizos. Se observó que los niños que crecieron en una granja tenían menos posibilidades de sensibilizarse frente a aeroalérgenos comunes y de sufrir enfermedades alérgicas que los niños de familias no granjeras de los mismos pueblos (*Braun-Fahrlander, 1999*).

Bauchau y Durham (*Bauchau, 2004*) han publicado recientemente los resultados de un estudio multicéntrico encaminado a determinar la prevalencia de la RAS entre los adultos europeos. En dicho estudio en el que participaron Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y España se realizaron 9.646 entrevistas

telefónicas estableciéndose un diagnóstico de presunción de RAS en el 13% de los entrevistados. En una segunda etapa, 725 sujetos fueron sometidos a estudio alergológico, confirmándose el diagnóstico de RAS en 411 casos. Las cifras de prevalencia obtenidas variaron según los distintos países, desde el 17% al 29%. En España la prevalencia fue del 22%. Uno de los datos llamativos de este estudio fue que el 45% de los pacientes con diagnóstico confirmado de RAS no habían sido estudiados previamente. En los niños menores de 5 años la prevalencia de la RAS estacional es baja, incrementándose rápidamente y alcanzando su pico en los primeros años de la edad adulta, para declinar posteriormente conforme avanza la edad (Aas, 1997). La RAS perenne es más frecuente en adultos que en niños (Jessen, 1997).

3.1.2 Factores de riesgo

a) Predisposición genética

Los antecedentes familiares de alergia son el factor de riesgo más claro de RAS (Bousquet, 2001). Se han identificado varios Ags del sistema de Ags leucocitarios humanos (HLA, del inglés *human leukocyte antigen*) asociados con una mayor frecuencia en pacientes con RAS estacional (Barnes, 1998). Se han propuesto genes candidatos involucrados en la respuesta inmune específica (sistema HLA y receptor de células T, del inglés *T-cell receptor*) (Marsh, 1982; Blumenthal, 1992; Huang, 1995), en la respuesta IgE total (IL-4, IL-4R, IFN γ , Fc ϵ RIB) (Sandford, 1993; Marsh, 1994), y para el asma y la RAS en el cromosoma 12q (Barnes, 1999).

b) Exposición a alérgenos

La exposición precoz a alérgenos es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de la RAS (Boulet, 1997). Sin embargo, recientemente han surgido nuevas hipótesis que han sugerido el efecto protector de la exposición precoz a determinados alérgenos en algunos individuos (Frosh, 1999; Hesselmar, 1999; Platts-Mills, 2005).

c) El entorno en los primeros años de vida

Aunque la predisposición genética y la exposición a alérgenos son requisitos esenciales para el desarrollo de RAS los estudios epidemiológicos indican que pueden existir potentes influencias relacionadas con el entorno en los primeros años de vida (Armentia, 2015).

La juventud de la madre, la gestación múltiple, la prematuridad, el bajo peso al nacer, el retraso en el crecimiento y el distrés respiratorio perinatal han sido identificados como factores protectores de padecer RAS (*Braback, 1998*). Sin embargo, la introducción temprana de comidas sólidas, el hábito fumador de la madre durante el primer año de vida, niveles elevados de IgE se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo de rinitis en los primeros años de vida (*Wright, 1994*). Butland y col. detectaron un aumento de la prevalencia de RAS al descender el orden de nacimiento, aumentar la edad materna, la exposición intrauterina al humo y el aumento de duración de la lactancia (*Butland, 1997*). Sin embargo, Sibbald y col. no encontraron relación entre la aparición de RAS estacional y la edad materna durante la gestación, el peso al nacer, la edad gestacional y/o la exposición intrauterina al tabaco (*Sibbald, 1995*).

Diferentes estudios han detectado la existencia de una relación inversa entre atopía, RAS estacional y asma con el número de hermanos y el orden de nacimiento (*Strachan, 1989; Butland, 1997; Svanes, 1999*). El efecto protector del número de hermanos sobre la aparición de asma y rinitis se ha intentado explicar por un desequilibrio de los linfocitos CD4 a favor de los Th1 debido a una mayor frecuencia de infecciones respiratorias (*Holt, 1997*). Sin embargo, no se ha encontrado concordancia con la edad de entrada a la guardería donde las infecciones son muy frecuentes (*Kramer, 1999; Ponsonby, 1999*).

Por otro lado el mes de nacimiento se ha relacionado con la RAS, aunque estos resultados podrían estar sesgados al no haber tenido en cuenta algunos estudios con hallazgos contrarios (*Sibbald, 1990*).

d) Grupos étnicos

Son pocos los estudios realizados investigando la influencia de los grupos étnicos en la RA. En un estudio realizado por Gillam y cols en Inglaterra observó que los nativos tuvieron menos riesgo de alergia que los habitantes nacidos en Asia o en las Indias Occidentales (*Gillam, 1989*). En España, un estudio realizado en la ciudad de Vitoria evidenció una mayor prevalencia de atopía en la etnia gitana no encontrando ninguna relación con las condiciones de las viviendas ni ningún determinante genético en los polimorfismos estudiados (*García, 1995*).

e) Hábitat rural-urbano y el estilo de vida

Diferentes estudios han demostrado una mayor prevalencia de atopía (definida como la positividad de tests cutáneos frente a aeroalérgenos habituales en el

medio) y de RA en áreas urbanas que en áreas rurales (*Gergen, 1992; von Mutius, 1994; Charpin, 1996*). La polución, y en especial los residuos de combustión diésel, aumentan el potencial alergénico de los pólenes (*Molfino, 1992; Behrendt, 1997*). Los hijos de granjeros tienen menos RA que los otros niños, sugiriendo que el estilo de vida de las áreas rurales podría proteger a los niños frente al desarrollo de enfermedades alérgicas (*Braun-Fahrlander, 1999*).

f) Tabaquismo

Los efectos del tabaquismo difieren con la edad. Estudios transversales indican que los adolescentes con RA fuman más que los no alérgicos (*Weiland, 1994*). Otro estudio observó que los pacientes alérgicos son con más frecuencia exfumadores que los no alérgicos (*Annesi-Maesano, 1997*). Sin embargo, en otro trabajo el mismo autor observó que los fumadores padecían menos RA estacional que los no fumadores (*Annesi-Maesano, 1997*). Desafortunadamente, la ausencia de estudios longitudinales hace difícil poder establecer con certeza si el tabaquismo es un factor de riesgo de alergia (*Jarvis, 1995; Jarvis, 1999*). Por otro lado, independientemente de la edad, el tabaquismo podría aumentar la sensibilización alérgica a haptenos en entornos ocupacionales (*Venables, 1985*).

3.2 Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico de la RAS es una respuesta inflamatoria de la mucosa nasal producida por una reacción alérgica mediada por anticuerpos IgE frente a alérgenos específicos a los que el sujeto se encuentra previamente sensibilizado (*Bousquet, 2001*).

3.2.1 Alérgenos

Un alérgeno se define como una proteína capaz de inducir una respuesta inmunológica del tipo alérgico. Para que una proteína sea alergénica, es necesario que tenga epítopos para linfocitos (*Huby, 2000*). Los alérgenos inhalados o aeroalérgenos son aquellos a los que el sujeto se expone de forma natural por vía inhalatoria y generalmente son los responsables de la rinitis y del asma alérgico. Los principales aeroalérgenos implicados en la rinitis alérgica incluyen ácaros, pólenes, epitelios de animales, hongos, y alérgenos ocupacionales (Tabla 5). La prevalencia de sensibilización a los diferentes aeroalérgenos varía en función del área geográfica.

Grupo	Familia	Nombre
Ácaros	ACARIDAE	<i>Acarus siro</i>
		<i>Tyrophagus putrescentiae</i>
		<i>Lepidoglyphus destructor</i>
	GLYCIPHAGIDAE	<i>Glyciphagus domesticus</i>
		<i>Gohiera fusca</i>
		<i>Blomia tropicalis</i>
	PYROGLYPHIDAE	<i>Dermatophagoides petonyssinus</i>
		<i>Dermatophagoides farinae</i>
		<i>Hirstia domicola</i>
		<i>Euroglyphus maynei</i>
Pólenes	GRAMINEAE	
	COMPOSITAE	Artemisa, ambrosia, etc.
	URTICACEAE	<i>Parietaria judaica</i>
	CHENOPODIACEAE	<i>Chenopodium</i> , <i>Salsola kali</i>
	OLEACEAE	Olivo, fresno, aligustre
	PLATANACEAE	Plátano de sombra
	CUPRESACEAE	Ciprés, enebro, tuya, cedro
	PINACEAE	Pino
	BETULACEAE	Abedul, castaño, aliso
Epitelios	FAGACEAE	Haya, roble, encina
		Gato, perro, caballo, vaca, conejo, hámster, rata, ratón, gerbo, ardilla...
Hongos	Atmosféricos	<i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , etc.
	Domésticos	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
	Levaduras	<i>Candida</i> , <i>Saccaromyces</i> , <i>Pytirosporum</i> , etc.
	Otros	Basidiomicetos, ascomicetos, esporas de hongos superiores, etc.
Otros	Insectos	Cucarachas (<i>Blatta</i> , <i>Blatella</i> , <i>Periplaneta</i> ...)
	Alergenos ocupacionales	Plantas (<i>Ficus benjamina</i>), maderas (samba, caoba, cedro rojo), enzimas (alfa-amilasa), harinas de cereales...

Tabla 5. Principales alérgenos implicados en la rinitis alérgica (Bousquet, 2001)

Los aerolérgenos más frecuentemente implicados en nuestro medio son los ácaros del polvo doméstico y los pólenes.

a) Ácaros del polvo doméstico

Se han descrito más de 40.000 especies de ácaros, aunque los más relevantes desde el punto de vista alergológico son los ácaros del género *Dermatophagoides* (Spijksma, 1997). Los géneros *Dermatophagoides* y *Euroglyphus* se alimentan de las escamas cutáneas, que son particularmente abundantes en colchones, almohadas, alfombras, muebles tapizados y peluches (van der Hoeven, 1992). Su

crecimiento es máximo a una temperatura de 20°C y una humedad relativa del 80% (Lintner, 1993). Se ha demostrado que 100 ácaros ó 2 µg de alérgenos por gramo de polvo son suficientes para sensibilizar durante la infancia y con 500 ácaros o 10 µg de Der p 1 (alérgeno mayor de *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP)) por gramo de polvo la sensibilización del paciente muestra un riesgo relativo de 5 de desarrollar asma (Lau, 1989; Sporik, 1990).

b) Pólenes

El grano de polen es el gametofito masculino en el reino vegetal. Los anemófilos (transportados por el aire) son las más importantes para los pacientes alérgicos. Su tamaño (10-100µm) les permite depositarse en la mucosa nasal y conjuntival, liberando posteriormente proteínas alergénicas. Los pólenes alergénicos más importantes en nuestro entorno son las familias de *Gramíneas* (Bousquet, 2008b).

La alergia al polen es más frecuente en las ciudades que en ambientes rurales, posiblemente debido a que la contaminación atmosférica puede modificar las propiedades de las glicoproteínas de los pólenes (Knox, 1997) estimulando el proceso inflamatorio (Nel, 1998).

3.2.2 Mecanismos generales de las reacciones alérgicas

En términos generales puede decirse que existe una alteración del sistema inmunológico que da lugar a la formación de anticuerpos específicos, linfocitos sensibilizados o ambos (De Weck, 1982) frente a sustancias o agentes no patógenos que en la mayoría de los individuos no inducen ningún tipo de reacción (Corominas, 1991).

Gell y Coombs establecieron una clasificación de las reacciones alérgicas en cuatro tipos (Figura 7) basada en el mecanismo efector (Coombs, 1975):

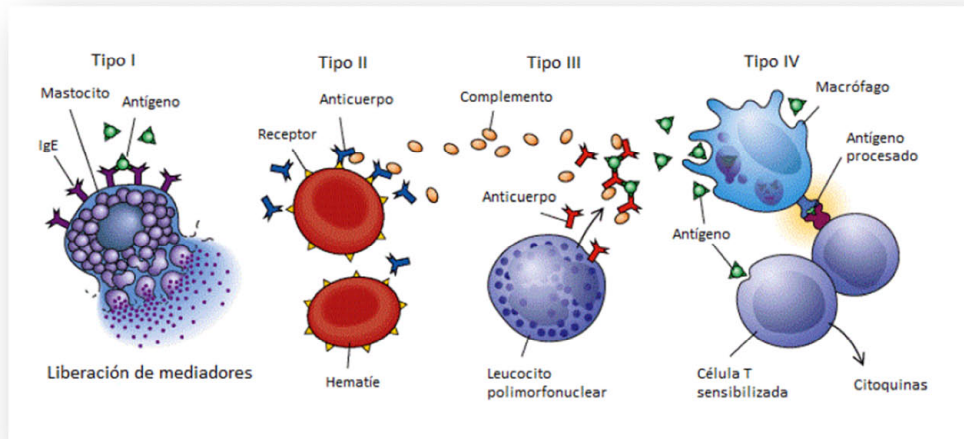


Figura 7. Reacciones de hipersensibilidad.

a) Reacciones Tipo I o de hipersensibilidad inmediata

Se producen de forma inmediata tras el contacto con el antígeno (Ag) o alérgeno, generalmente dentro de la primera hora. Se caracterizan por presentar una fase de exposición al alérgeno, en la que éste es captado y presentado por las células presentadoras de antígenos (CPA) al linfocito T naïve activándolo y favoreciendo su diferenciación hacia linfocito Th2, que sintetiza IL-4 e IL-13 y favorece la diferenciación del linfocito B hacia célula plasmática secretora de IgE específica (sIgE). Posteriormente, tiene lugar la fase de sensibilización, en ésta, la sIgE producida y secretada al torrente sanguíneo se fija mediante su región Fc a los receptores de alta afinidad (FcεRI) de los basófilos circulantes y de los mastocitos tisulares. La respuesta alérgica se produce cuando en una segunda exposición al alérgeno, éste se une a dos o más moléculas de IgE adyacentes de forma simultánea, produciéndose el fenómeno denominado “puenteo” (*De Weck, 1982*) que desencadena una cascada enzimática que en último término provoca la activación y degranulación de éstas células y la liberación de mediadores inflamatorios como histamina, leucotrienos y triptasa (Figura 7) responsables de las manifestaciones clínicas. La sintomatología puede localizarse en piel (urticaria), vías respiratorias (rinitis, asma bronquial) o tubo digestivo (vómitos, dolor abdominal y diarrea), o bien ser generalizada, como en el shock anafiláctico (prurito, urticaria, hipotensión, angioedema, y broncoespasmo), pudiendo causar incluso la muerte.

b) Reacciones Tipo II, por anticuerpos citolíticos o citotóxicos

En estas reacciones los Ags pueden unirse a la membrana plasmática de eritrocitos, neutrófilos, plaquetas y células epiteliales de glándulas y mucosas (Figura 7). Posteriormente, los anticuerpos circulantes, IgG e IgM y, en menor medida, IgA cubren las células y éstas activarán la vía clásica del complemento o se unirán a los receptores Fc de fagocitos y células NK, ocasionando la muerte celular mediante lisis o por mediadores tóxicos. Las manifestaciones clínicas más habituales son la anemia hemolítica inmune, la trombopenia, o la granulocitopenia.

c) Reacciones Tipo III inducida por inmunocomplejos

La interacción de Ags con sus Ac específicos circulantes produce la formación del complejo antígeno-anticuerpo (Figura 7). Normalmente estos complejos son retirados de la circulación por los monocitos pero en presencia de cantidades excesivas de Ags solubles la retirada de inmunocomplejos puede ser ineficaz y su acumulación puede llevar a una reacción de hipersensibilidad, al depositarse en el endotelio de vasos sanguíneos, causando un daño secundario a las células. Los depósitos tisulares de inmunocomplejos pueden activar el complemento o interaccionar directamente con basófilos y plaquetas (Figura 7). Los síntomas clínicos dependen del órgano afecto, fundamentalmente, riñones, pulmones, articulaciones y piel.

d) Reacciones Tipo IV o de hipersensibilidad retardada

Suelen producirse a partir de las 24 horas tras la exposición al Ag. En estas reacciones, el Ag es captado por CPAs y presentado a las células T (Figura 7) haciendo que éstas proliferen y liberen quimioquinas que atraen linfocitos T efectoras memoria específicas que a su vez liberan mediadores proinflamatorios y otras citoquinas específicas que atraen hacia el tejido a monocitos, macrófagos y otras células T que serán las causantes de la respuesta inflamatoria.

3.2.3 Reacción alérgica mediada por IgE

La exposición al alérgeno en sujetos susceptibles pone en marcha una respuesta inmunológica compleja conocida como reacciones de hipersensibilidad tipo I en la cual la IgE desempeña un papel fundamental. Se produce una rápida liberación de mediadores pro-inflamatorios, dando lugar a la aparición de síntomas a los pocos minutos de la estimulación del mastocito o del basófilo por el alérgeno. Esta fase inmediata puede estar seguida de una reacción de fase tardía, que aparece entre las 6-9 horas siguientes a la exposición al alérgeno, y se caracteriza por un infiltrado celular inflamatorio de eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos

inducido por mediadores liberados por mastocitos y basófilos (Naclerio, 1991; Pawankar, 2011).

La respuesta alérgica se caracteriza por un infiltrado inflamatorio compuesto por diferentes células. Esta respuesta celular incluye: quimiotaxis (reclutamiento selectivo y migración transendotelial de células), localización de células en diferentes “compartimentos” de la mucosa nasal, activación y diferenciación de varios tipos celulares, prolongación de su supervivencia, liberación de mediadores por células activadas, regulación de la síntesis local y sistémica de IgE y comunicación con el sistema inmune y la médula ósea (Bousquet, 2001).

Sin embargo, algunos alérgenos, como los ácaros del polvo, podrían activar directamente a las células en virtud de su actividad proteolítica (Roche, 1997), induciendo liberación de citoquinas y quimioquinas (King, 1998) que llevarían a la inflamación de la vía aérea independientemente de la IgE (Figura 8). Además, Der p 1 es capaz de alterar las uniones celulares aumentando la permeabilidad epitelial (Wan, 1999).

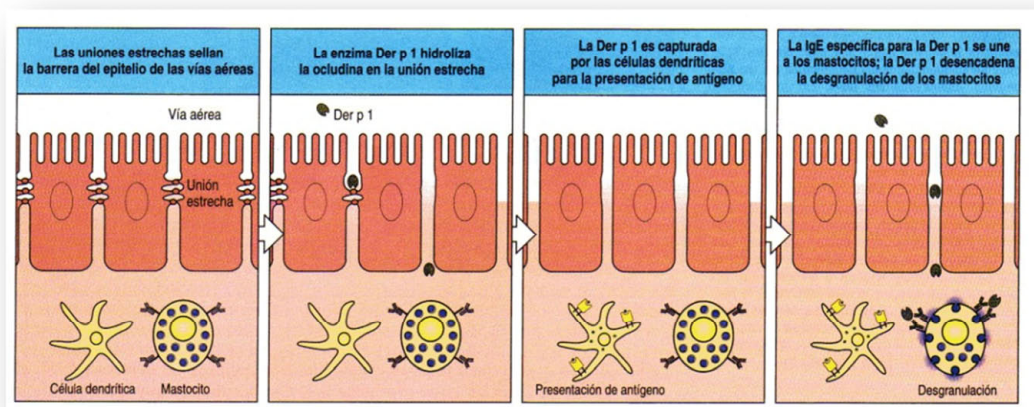


Figura 8. La actividad enzimática de algunos alérgenos permite la penetración en las barreras epiteliales, siendo capturados por las células dendríticas del tejido subepitelial, que se activan e inducen una respuesta inmune tipo Th2 (Janeway, 2002).

3.2.4 Fases de la respuesta alérgica nasal

Los estudios de provocación nasal con alérgenos nos han permitido mejorar nuestros conocimientos sobre los mecanismos inmunológicos implicados en la RA (Naclerio, 1991; Carney, 2002; Wedback, 2005; Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2009; Lopez, 2010; Pawankar, 2011), detectándose una respuesta alérgica nasal en fase precoz y en fase tardía:

a) Fase inmediata

Se inicia a los pocos minutos tras la exposición al alérgeno, alcanza su pico máximo a los 10-15 minutos, y desaparece progresivamente en unos 60 minutos. Los síntomas característicos son prurito nasal, rinorrea, estornudos y ocasionalmente obstrucción nasal. Los principales acontecimientos y elementos implicados en esta fase son (Figura 9):

- Liberación de mediadores vasoactivos: La activación del mastocito produce liberación de mediadores que incluyen histamina, triptasa, prostaglandina (PG) D₂, leucotrienos (LT) B₄ y C₄. La liberación de histamina se correlaciona con la aparición de estornudos y rinorrea, alcanzando su pico máximo en los primeros 2 minutos (*Baroody, 1994*). Los LT-cis y la PGD₂ producen un aumento de la permeabilidad vascular y de la secreción glandular mediante estimulación de fibras nerviosas parasimpáticas. Su liberación parece ser más prolongada, induciendo obstrucción nasal (*Naclerio, 1983; Lebel, 1988*).

- Exudación plasmática: Durante la fase inmediata se produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular que ocasiona hipersecreción y congestión nasal (*Holmberg, 1988*). El exudado plasmático contiene quininas, mediadores vasculares, albúmina, inmunoglobulinas, histamina, mediadores pro-inflamatorios y proteínas activadas del complemento.

- Activación de células epiteliales: La activación de las células epiteliales tras la provocación con alérgenos ha sido demostrada por un aumento de la expresión de moléculas de adhesión (*Canonica, 1994*).

- Neuropéptidos: La histamina induce la activación de las terminaciones nerviosas de las uniones epiteliales produciendo prurito nasal y estornudos. La secreción glandular se estimula directamente por agonistas α -adrenérgicos y colinérgicos (*Mullo, 1992*).

- Secreción de factores quimiotácticos: Durante la fase inmediata, se produce liberación factores quimiotácticos (citoquinas, quimioquinas y mediadores como el LTB₄) y factor activador plaquetario (PAF, del inglés *platelet activating factor*) por parte de los mastocitos y células epiteliales, desencadenando la cascada inflamatoria (*Christodouloupoulos, 2000; Sánchez-Guerrero, 2004*).

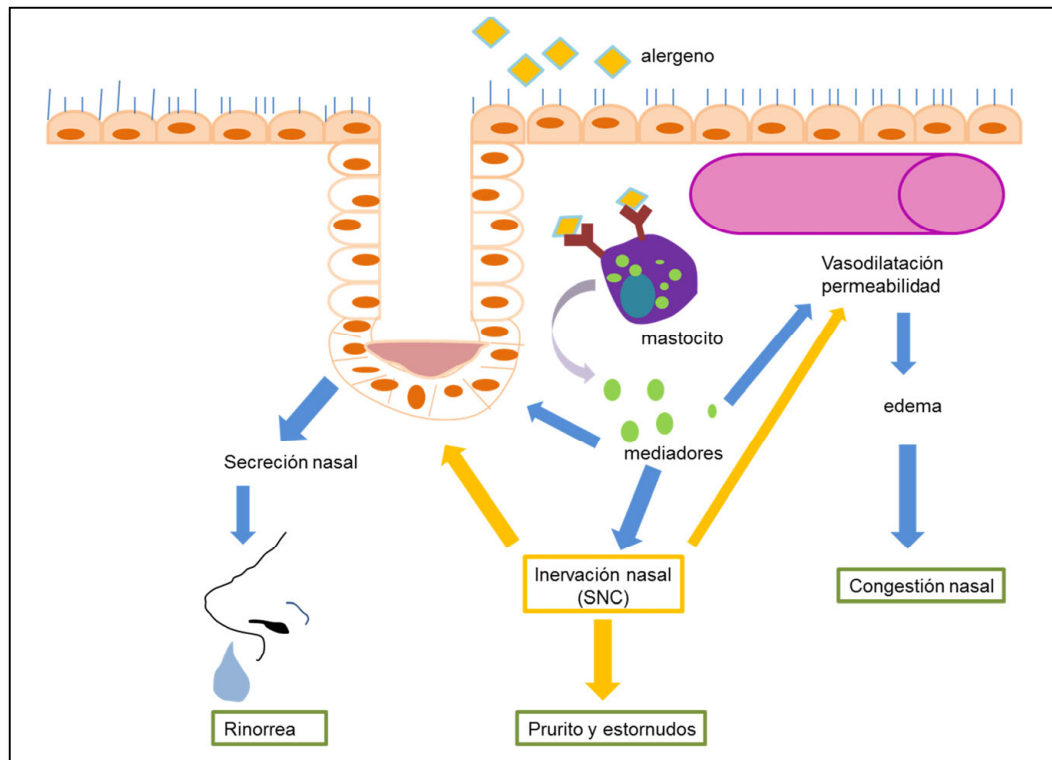


Figura 9. Fase precoz de la respuesta alérgica nasal (Sánchez-Guerrero, 2004).

b) Fase tardía:

En muchos casos la fase inmediata de la respuesta alérgica nasal se continúa de una fase tardía que se inicia a las 3-6 horas de la exposición al alérgeno, alcanza su pico máximo a las 6-8 horas, y remite en las 12-24 horas siguientes a la exposición. Los síntomas suelen ser obstrucción nasal, y en menor medida rinorrea y estornudos. Se han detectado respuestas duales (fase precoz y tardía) en el 40-50% de los pacientes (Sánchez-Guerrero, 2004).

Durante la fase tardía se produce (Figura 10):

- Activación celular y secreción de mediadores pro-inflamatorios: Las citoquinas y quimioquinas liberadas fundamentalmente por mastocitos y basófilos durante la fase inmediata van a ser las responsables del reclutamiento e infiltrado inflamatorio de la mucosa nasal en la fase tardía. Los eosinófilos, linfocitos T CD4+ activados, células CD25+ (receptor de IL-2), basófilos y neutrófilos componen el infiltrado celular característico.

Los eosinófilos desempeñan un importante papel en la fase tardía. Tras su activación liberan proteína catiónica del eosinófilo (PCE) y proteína básica del eosinófilo (MBP del inglés “major basic protein”) y leucotrieno C4 (LTC4). La

PCE y MBP inducen la degranulación de otras células inflamatorias y presentan acción citotóxica sobre células epiteliales (*Klementsson, 1992*). La secreción de LTC₄ induce una obstrucción nasal más potente que la histamina.

El número de basófilos se encuentra elevado en el lavado nasal obtenido a las 24 horas después del test de provocación nasal (TPN). De forma similar al mastocito, el basófilo capta al alérgeno mediante el complejo IgE/FcεRI, se activa y libera histamina. Debido a que el nivel de histamina se encuentra elevado durante la fase tardía de la respuesta alérgica, pero no el de triptasa ni PGD₂, se considera que esta liberación de mediadores se debe a una activación del basófilo y no a una secundaria activación del mastocito (*Iliopoulos, 1992*).

Se desconoce el papel de los neutrófilos en la fase tardía. Éstos se encuentran aumentados en el lavado nasal realizado a las 3-8 horas de la provocación, aunque se ha detectado su presencia en pacientes con y sin fase tardía (*Iliopoulos, 1990*).

Los principales mediadores detectados en el lavado nasal son: histamina, CysLT, proteínas derivadas de los eosinófilos (PCE, MBP) y quininas. La PCE es producida por los eosinófilos, almacenada en sus gránulos y liberada tras la estimulación con distintos secretagogos, como las inmunoglobulinas o los componentes del complemento. Se puede medir en la mayoría de los fluidos biológicos como un marcador de actividad y de recambio del eosinófilo; su medición en las secreciones nasales ha demostrado ser un marcador útil para la monitorización y la valoración de la inflamación nasal en pacientes con RA (*Wang, 1995; Marcucci, 2001*). Estudios recientes han demostrado que en algunos pacientes se produce liberación de PGD₂ durante la fase tardía, aunque no está presente en todos (*Fokkens, 1991; Christodouloupoulos, 2000; Sánchez-Guerrero, 2004*).

- Citoquinas y quimioquinas: Desempeñan un importante papel en el reclutamiento, activación y perpetuación del infiltrado inflamatorio. Durante la fase tardía se liberan sustancias quimiotácticas del eosinófilo (IL-5, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), eotaxina, RANTES (quimioquina C-C, que promueve la quimiotaxis de células T memoria)) y de neutrófilos (IL-8). Se ha observado una estrecha relación entre la expresión de ARNm de citoquinas tipo Th2 y el número de eosinófilos activados (EG₂⁺). Esto sugiere que el reclutamiento y activación de células

CD4⁺ y la liberación de citoquinas Th2 contribuyen al desarrollo de la respuesta nasal tardía y se asocian a eosinofilia tisular. Todo esto demuestra la importancia e interdependencia del linfocito y el eosinófilo en las respuestas nasales tardías.

Dependiendo del tipo de señal implicada, los linfocitos inmaduros Th0 pueden diferenciarse dependiendo de la producción de citoquinas en Th1, productores de IFN- γ e IL-12, o Th2, productores de IL-4, IL-5 e IL-13.

De este modo la presencia de IL-4, junto a IL-13 o el contacto directo entre célula T y B son necesarios para inducir el cambio hacia la producción de IgE (*Romagnani, 1989*). La principal fuente de IL-4 son los linfocitos Th2, aunque los mastocitos y basófilos activados también son capaces de producirla. La IL-4 ejerce diversas funciones (*Abbas, 2000*):

- Favorece el cambio de las células B a células B productoras de IgE.
- Actúa como factor de crecimiento y maduración de linfocitos T, fundamentalmente Th2.
- Aumenta la expresión de las moléculas de adhesión, principalmente de la molécula de adhesión del endotelio vascular VCAM-1; favoreciendo el acúmulo de monocitos y eosinófilos en la zona de inflamación.
- Aumenta la expresión del Fc ϵ RI en las CPA.
- Actúa como factor de crecimiento de mastocitos, de forma sinérgica con la IL-3.

- Reclutamiento de células inflamatorias y moléculas de adhesión: El acúmulo de células inflamatorias en la mucosa nasal es un hecho característico de la fase tardía. La eosinofilia tisular implica el reclutamiento de eosinófilos maduros y la proliferación de sus progenitores. Un factor clave es el aumento de expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales que favorece el paso de células sanguíneas a través del endotelio vascular hacia la mucosa nasal (*Sánchez-Guerrero, 2004*).

- Supervivencia de las células inflamatorias: La supervivencia de las células inflamatorias en la zona de reacción alérgica depende de los fenómenos de muerte celular que se produzcan durante la evolución de la respuesta inflamatoria o por apoptosis (muerte celular programada) destinada a la eliminación de células dañadas o superfluas (*Sánchez-Guerrero, 2004*).

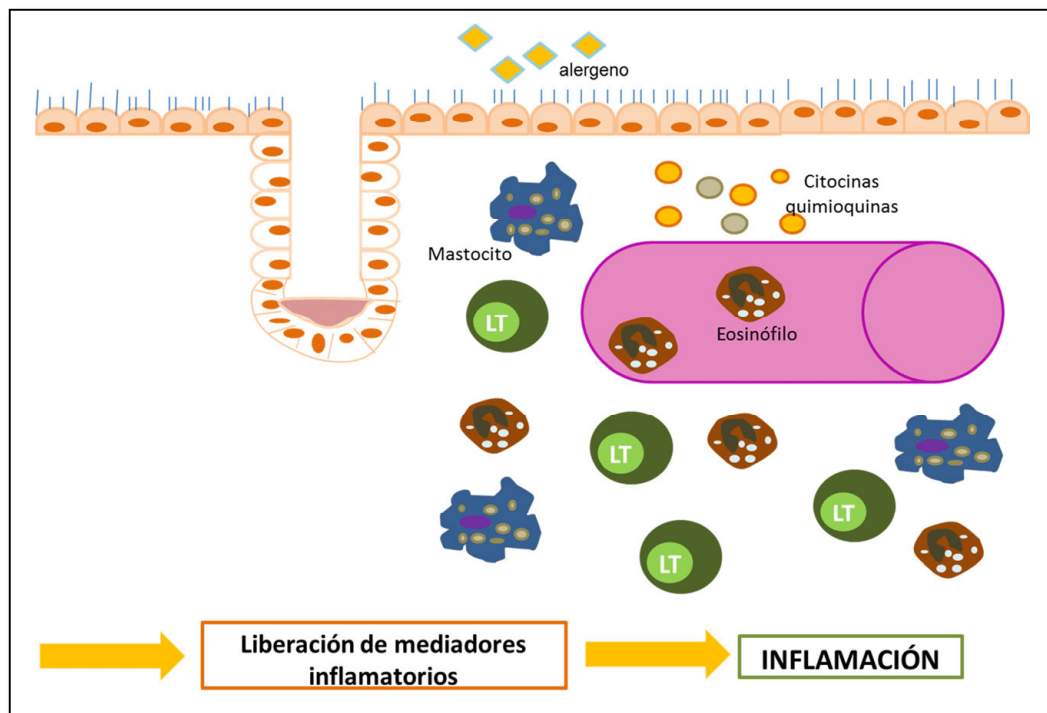


Figura 10. Fase tardía de la respuesta alérgica nasal (Sánchez-Guerrero, 2004).

- Mínima inflamación persistente

Este concepto, que ha sido confirmado tanto en la RA perenne (Knani, 1992; Ciprandi, 1995) como en la estacional (Bachert, 1999; Ricca, 2000), consiste en la persistencia del proceso inflamatorio en ausencia o disminución de la exposición al alérgeno. Durante la exposición natural al alérgeno se produce un aumento en la liberación de IL-1 en las secreciones nasales (Bachert, 1995; Linden, 1995; Bachert, 1999), que puede persistir durante varias semanas tras la finalización de la estación polínica (Bachert, 1999) lo que sugiere la existencia de un proceso inflamatorio persistente que continúa una vez finalizada la exposición al alérgeno.

3.2.5 Células inflamatorias en la rinitis alérgica

a) Mastocitos

Los mastocitos son un grupo heterogéneo de células residentes en los tejidos que participan en las reacciones alérgicas, la infestación parasitaria, la inflamación, la reestructuración tisular y la angiogénesis (Church, 1997). Son células de origen hematopoyético (CD34+), que emigran a los tejidos como precursores inmaduros, donde se diferencian bajo la influencia de factores microambientales, adquiriendo sus gránulos característicos y el receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) lo que

permite su identificación (*Church, 1997; Pawankar, 1997; Salib, 2005*). En los gránulos almacenan mediadores preformados: aminas (histamina), proteasas (triptasa y quimasa), citoquinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, GM-CSF, interferon- γ (IFN- γ), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y proteoglicanos (heparina).

Son las células más importantes en la patogenia de la RA ya que, además de ser las principales células efectoras, mantener la inflamación, e inducir la síntesis de IgE, también desempeñan un papel fundamental en la fase de sensibilización; favoreciendo la diferenciación de linfocitos CD4+Th0 en linfocitos CD4+Th2 mediante la síntesis de IL-4, y el cambio de isotipo de IgE en los linfocitos B productores de inmunoglobulinas, mediante la síntesis de IL-4 e IL-13 (*Pawankar, 2000; Pawankar, 2005*).

Durante la polinización se produce un incremento del número de mastocitos en el epitelio en los sujetos con RA junto a una disminución de precursores de basófilos y mastocitos circulantes, lo que sugiere su migración hacia el área de inflamación alérgica (*Bentley, 1992; Bradding, 1993*).

Los mastocitos activados liberan los productos contenidos en sus gránulos y sintetizan de *ново* mediadores lipídicos a partir de los fosfolípidos de la membrana, como LT y PG, principalmente PGD₂, mediadores que pueden detectarse en la secreción nasal (*Wang, 1997; Howarth, 2003; Salib, 2004*). La activación del mastocito vía Fc ϵ RI libera citoquinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) y citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α) (*Gordon, 1990; Bradding, 1995*).

La migración de los mastocitos al epitelio tras la exposición al alérgeno es considerada la base patogénica del “cebado” (*priming*) de la mucosa (*Bentley, 1992; Bradding, 1993; Church, 1997; Pawankar, 1997; Church, 2003; Salib, 2004*), por la que la mucosa responde cada vez con menos concentración de alérgeno (*Connell, 1969*).

Algunas quimioquinas, como la eotaxina (*Salib, 2004*) y el factor de las células madre (SCF, del inglés Stem Cell Factor) (*Howarth, 2003*), tienen actividad quimiotáctica sobre el mastocito, aunque el principal responsable del reclutamiento y la retención de los mastocitos en el epitelio es el factor transformador del crecimiento-beta (TGF- β), producido por las células epiteliales. A su vez, el TNF- α segregado de los mastocitos estimula la síntesis y la liberación del TGF- β , y, probablemente, las interacciones entre los mastocitos y las células epiteliales

tienen un papel inmunomodulador muy importante (*Salib, 2005*). Los alérgenos con actividad proteolítica, como los ácaros, también pueden estimular la liberación de TGF- β mediante hidrólisis (*Salib, 2005*).

Los mastocitos pueden contribuir a la cronicidad de la inflamación en la RA persistente, ya que, además de constituir una importante fuente de citoquinas (*Bradding, 1993; Pawankar, 1997*), que condicen al reclutamiento de eosinófilos, linfocitos y basófilos que participan en la llamada respuesta tardía, contribuyen a la síntesis de IgE por las células B, proporcionando las citoquinas necesarias (IL-4 e IL-13), y generando la “segunda señal” estimuladora al expresar CD40L en su membrana. Esto apoya un nuevo papel esencial de los mastocitos, como perpetuadores de la inflamación crónica alérgica por amplificación y mantenimiento de la síntesis de IgE a nivel local (*Pawankar, 1997; Pawankar, 2000*).

b) Células epiteliales

El epitelio nasal forma una interfase entre el medio interior y exterior actuando como la primera línea de defensa contra la invasión de organismos o alérgenos inhalantes. Además de barrera defensiva, recientes estudios han demostrado que posee una amplia actividad biológica. Tras su activación liberan potentes factores quimiotácticos de mastocitos (TGF- β), y eosinófilos (eotaxina y RANTES), segregan citoquinas (GM-CSF, y SCF) que son un importante factor de crecimiento de los mastocitos, imprescindible para su maduración y su supervivencia (*Salib, 2004*).

La importancia de la integridad del epitelio nasal en la RA es un tema de frecuente discusión. En la RA estacional las células epiteliales suelen estar activadas (*Bousquet, 2001*), y aunque se encuentren numerosos eosinófilos entre ellas, no se produce una disrupción del epitelio (*Lim, 1995*). La inflamación eosinofílica prolongada de la mucosa nasal parece contribuir a aumentar la función barrera del epitelio nasal (*Bousquet, 2001*). En la RA estacional las células epiteliales son portadoras de moléculas ICAM-1 (*Ciprandi, 1994*). Los estudios realizados en la RA perenne no han demostrado cambios significativos en la integridad del epitelio ni en el grosor de la membrana basal comparados con los controles (*Chanez, 1999*).

c) Células endoteliales

Las células endoteliales participan activamente en la respuesta inflamatoria. Tras su activación liberan citoquinas, quimioquinas y expresan moléculas de adhesión

que permiten la atracción al foco de la respuesta alérgica de otras células, fundamentalmente eosinófilos. Los sujetos con RA presentan un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión (ICAM-1 y VAM-1) en las células endoteliales y en los eosinófilos (*Montefort, 1992; Salib, 2005*).

d) Basófilos

Los basófilos son células de origen hematopoyético (CD34⁺) que maduran en la médula ósea antes de pasar a la circulación. La IL-3 parece ser un factor importante para su desarrollo, aunque también podrían influir otros factores de crecimiento. En condiciones normales no se encuentran en los tejidos, emigrando a éstos cuando se produce una reacción inflamatoria (*Pawankar, 1997; Schroeder, 1997*). Expresan FcεRI para la IgE y sus gránulos citoplasmáticos contienen histamina.

Los basófilos pueden activarse por un mecanismo inmunológico ya que expresan en su superficie receptores de alta [FcεRI] y baja afinidad [FcεRII] para la IgE y por mecanismo inespecífico no inmunológico mediante anafilotoxinas (C5a y C3a), el péptido bacteriano f-met-leu-phe (fmlp), PAF, MBP, diversas citoquinas y algunos fármacos (*Schroeder, 1997*).

En el caso de la mucosa nasal en los sujetos con RA pueden detectarse en el epitelio y en la lámina propia a los 60 minutos de la exposición al alérgeno y persisten hasta una semana (*KleinJan, 2000*). También pueden detectarse en el lavado nasal. Participan en la fase tardía de la reacción alérgica y potencian la síntesis de IgE, ya que liberan IL-4 e IL-13. No sintetizan PGD₂, pero generan LTC₄ en cantidad similar a los mastocitos (*Howarth, 2003*).

e) Eosinófilos

Los eosinófilos se desarrollan a partir de una célula madre hematopoyética (CD34⁺) y comparten linaje con los basófilos. La diferenciación se realiza en la médula ósea en respuesta a citoquinas, principalmente la IL-5, que es un factor de crecimiento específico de los eosinófilos. En los sujetos con RA, tras la exposición al alérgeno, se detectan células progenitoras de eosinófilos en la mucosa nasal que completan su maduración a nivel local (*Cameron, 2000; Sergejeva, 2005*).

Las células maduras poseen gránulos intracelulares que contienen proteínas proinflamatorias (*Bousquet, 2001*), como la PCE, la MBP, la peroxidasa del eosinófilo (EPO, del inglés *eosinophil peroxidase*), la neurotoxina derivada del eosinófilo (END, del inglés *eosinophil-derived neurotoxin*) y la β-glucuronidasa.

Tras la activación, se produce la síntesis y liberación de: citoquinas (IL-3, IL-5, que estimula la llegada de más eosinófilos y GM-CSF, que prolonga su supervivencia y citoquinas proinflamatorias), quimioquinas (RANTES, IL-8, MIP-1 α y TGF- β 1), mediadores lipídicos (CysLT, PGE₁, tromboxano B₂ (TXB₂) y PAF), radicales intermedios de oxígeno, y diferentes enzimas (cristales proteicos de Charcot-Leyden y la histaminasa) (*Bousquet, 2001*).

Los eosinófilos se localizan fundamentalmente en la médula ósea y en los tejidos, donde su vida es de 2-5 días. En la RA, infiltran la submucosa y el epitelio y se detectan en la secreción nasal. Los principales factores quimiotácticos del eosinófilo son la IL-5, el RANTES y la eotaxina, que posiblemente sea el más importante (*Salib, 2005*). La concentración de eotaxina en el lavado nasal se correlaciona con el número de eosinófilos y con la concentración de α 2-macroglobulina (marcador de exudación plasmática) (*Salib, 2005*). La eotaxina “arrastraría” a los eosinófilos hacia la luz vascular favoreciendo su eliminación de los tejidos, y podría ser un mecanismo fisiológico de eliminación de los eosinófilos.

La liberación del contenido de sus gránulos puede realizarse de forma paulatina por exocitosis, o de forma brusca por citólisis (*Erjefalt, 1999*). Las proteínas citotóxicas como la PCE y la MBP lesionan las células epiteliales nasales, enlentecen y desorganizan el movimiento ciliar, y producen la lisis celular. Esta lesión puede contribuir a la inflamación de la fase tardía y a la hiperreactividad secundaria (*Scadding, 2002*).

f) Linfocitos

Las células T inmaduras Th0 pueden diferenciarse hacia células T cooperadoras Th1 o Th2, con dos patrones diferentes de producción de citoquinas: 1) Células Th1 producen principalmente de IFN- γ e IL-2 y participan en reacciones de hipersensibilidad tipo IV. 2) Células Th2: producen principalmente IL-4 e IL-5, y participan en reacciones de hipersensibilidad tipo I.

La RA se caracteriza por la infiltración de la mucosa nasal por linfocitos T activos (CD4⁺CD25⁺) (*Bousquet, 2001*). En el caso de la RA perenne existe un incremento selectivo de células T memoria CD4⁺ (*Pawankar, 1995b; Varga, 1999*), células B y células T γ/δ en la mucosa nasal (*Pawankar, 1995b*). El incremento de células T memoria CD4⁺ puede tener implicaciones muy importantes en la patogénesis de la RA persistente (*Bousquet, 2001*).

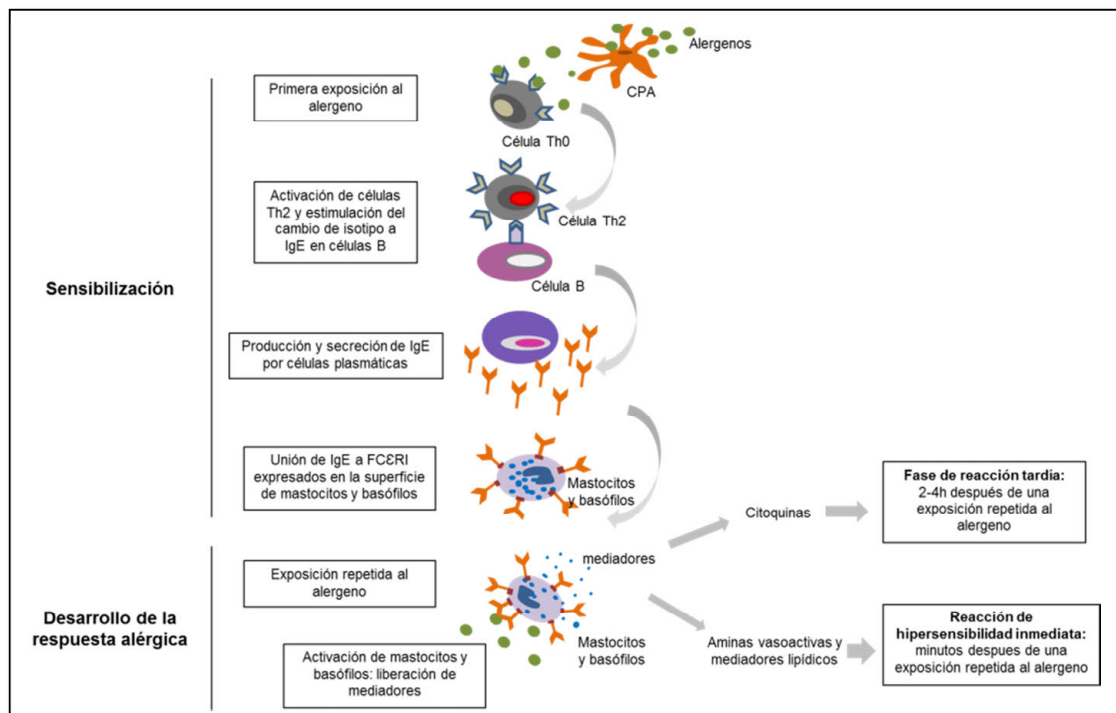


Figura 11. Células, citoquinas y mediadores implicados en la patogénesis de la rinitis alérgica (Sánchez-Guerrero, 2004).

g) Macrófagos y células dendríticas

Los macrófagos representan el 1-2% del total de células del epitelio nasal (Bousquet, 2001). Sin embargo, su número es significativamente mayor en pacientes con RA (Bousquet, 2001).

Las CPA desempeñan un importante papel en el desarrollo de la respuesta inmune respiratoria. En la nariz, las células de Langerhans representan un importante grupo de células dendríticas (Fokkens, 1989), que aumentan en pacientes con RA (Fokkens, 1989; Fokkens, 1991), y tras provocación nasal con alérgenos (Godthelp, 1996).

Las células dendríticas son una potente población de CPA especializadas en la captación, procesamiento y presentación del alérgeno a células Th0 induciendo su diferenciación en células Th2 productoras de IL-4 e IL-5, que favorecen la producción de IgE por las células plasmáticas y la activación de los eosinófilos respectivamente (Banchereau, 1998; Lane, 1999; Bousquet, 2001).

La activación del linfocito Th0 precisa de dos señales estimuladoras. La primera es la presentación de los determinantes antigénicos a la célula T en el seno de una molécula de MHC de clase I o II, (fenómeno de restricción por MHC) en la superficie de la CPA. La segunda señal coestimuladora se produce mediante la

interacción de moléculas accesorias presentes en la superficie de linfocitos T y CPA (CD28, B7 y CD40 y ligando de CD40) que refuerzan la unión TCR-MHC/antígeno y aumentan la adherencia celular (*Banchereau, 1998*). La tercera señal que se produce de forma paralela a la presentación antigénica es la producción de citoquinas con un patrón proinflamatorio (IL4 e IL13) por parte de las células dendríticas lo que favorece la respuesta Th2, (*Kapsenberg, 1999*). También son esenciales para la presentación de alérgenos inhalados a células Th2 en la vía respiratoria (*Bousquet, 2001*). Estudios en animales han detectado que la depleción de células dendríticas induce la supresión de la inflamación eosinofílica (*Lambrecht, 1998*), y que los glucocorticoides reducen el número y funcionamiento de éstas células (*McWilliam, 1995*).

3.2.6 Mediadores de la inflamación

La mayoría de los mediadores pro-inflamatorios son sintetizados por diferentes células y sus acciones sobre los vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y glándulas de la mucosa nasal van a dar lugar a las manifestaciones clínicas de la RA.

a) Histamina

La histamina está presente en los gránulos de mastocitos y basófilos en cantidades equiparables. Tras su liberación se metaboliza rápidamente en la circulación, en 1 ó 2 minutos, por la histamina-N-metiltransferasa (70%) y la diamino-oxidasa (histaminasa) (30%). La acción de la histamina sobre las terminaciones nerviosas sensoriales produce prurito y estornudos, ocasiona vasodilatación, extravasación de plasma y aumento de la secreción glandular por acción directa o a través de un mecanismo reflejo indirecto (*Howarth, 2003*). Aumenta la expresión de ICAM-1, LFA-1 (del inglés *lymphocyte function-associated antigen 1*) y E-selectina inducida por TNF- α en el endotelio vascular (*Miki, 1996*) e incrementa la producción de citoquinas IL-6 e IL-8 en las células endoteliales (*Delneste, 1994*). En la RA polínica se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles tisulares de histamina y los síntomas durante la estación polínica (*Bousquet, 2001*), aunque no se ha encontrado esta observación en otros estudios (*Linder, 1987; Wang, 1995*).

b) Triptasa

Es una serín-endoproteasa que se encuentra almacenada en los gránulos secretorios de los mastocitos. Es liberada tras su activación, como tetrámero enzimático activo (134 KDa) formado por cuatro subunidades (de 31 a 35 KDa),

cada una de las cuales tiene un sitio activo. Aunque se libera junto con la histamina tras la activación del mastocito, la aparición de la triptasa en la circulación es más tardía ya que difunde más lentamente desde los tejidos debido al mayor tamaño del complejo triptasa-heparina (*Schwartz, 1987; Craig, 1989*). Dado que la triptasa se produce en una gran parte en los mastocitos y que su vida media es mayor que la de la histamina, la triptasa es considerada un marcador sensible y específico de la degranulación mastocitaria in situ.

Existen dos isoenzimas, la alfa y la beta triptasa (*Schwartz, 1995*). La β -triptasa parece constituir toda la triptasa activa ya que se almacena en los gránulos secretorios de los mastocitos siendo liberada tras su activación. La α -triptasa es inactiva y es segregada por los mastocitos en condiciones basales. Es la forma predominante en el suero o en el plasma en condiciones normales.

La triptasa activa las células epiteliales, induce la degranulación de los mastocitos y de los eosinófilos y degrada algunos neuropéptidos, como VIP y CGRP.

c) Metabolitos del ácido araquidónico

Los metabolitos del ácido araquidónico ejercen sus efectos a través de receptores específicos localizados en las células endoteliales y células inflamatorias. Tienen potentes efectos en la rinitis, induciendo vasodilatación y extravasación de plasma lo que provoca obstrucción nasal.

- Prostanoides: Pertenece a la familia de los eicosanoides generados por la vía de la ciclooxigenasa. Incluyen las PGD₂, E₂, F₂, I₂ y el tromboxano A₂ (TXA₂). La PGD₂ es el principal prostanoides liberado tras la degranulación de los mastocitos. Las PGE₂ e I₂ inducen vasodilatación y edema de la mucosa. Se metabolizan rápidamente tras su liberación (*Bousquet, 2001*). Se han detectado niveles elevados de PGD₂ en las secreciones nasales de pacientes con RA estacional durante la estación polínica y tras la provocación nasal con el alérgeno (*Naclerio, 1991*).

- Leucotrienos: Pertenecen a la familia de los eicosanoides generados por la vía de la lipoxigenasa. El LTC₄ es un mediador lipídico producido tras la activación de mastocitos, basófilos, eosinófilos y otros tipos celulares (*Knani, 1992; Howarth, 2003*). Se metaboliza rápidamente a LTD₄ activo y después a LTE₄ inactivo. Los LTC₄, D₄ y E₄ producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y edema (*Howarth, 2003*). El LTB₄ es un potente factor quimiotáctico de eosinófilos y neutrófilos. En la RA perenne se produce liberación de mediadores derivados del

eosinófilo, LT-cis y mieloperoxidasa derivada de neutrófilos, estando aumentada esta última en RA y no alérgica (*Knani, 1992*).

d) Citoquinas y quimioquinas

Las citoquinas controlan el crecimiento, diferenciación, muerte y funciones celulares del sistema linfóide y hematopoyético estableciendo una red de comunicaciones intercelulares (*Arai, 1997*).

En la RA estacional durante la exposición polínica se ha observado:

- Hiperproducción de IL-1 β , IL-18, IL-1 α y sIL-1RII (*Bousquet, 2001*).
- Aumento del número de células que expresan citoquinas Th2 (*Sim, 1994; Linden, 1995; Ghaffar, 1997*).
- Aumento de los niveles de MCP-1 (del inglés monocyte chemotactic protein-1) (*Bousquet, 2001*).
- Ausencia de cambio o disminución de los niveles de la IL-8 (*Kuna, 1996; Bachert, 1999*).

En la RA perenne se ha observado:

- Desequilibrio en la producción local de citoquinas por las células T con aumento en la expresión de IL-4 e IL-5 y una reducción de IL-2 (*Lee, 1997; Varga, 1999*).
- Liberación de IL-5 por los mastocitos y las células T en la mucosa nasal (*Ying, 1993*).
- Aumento de la presencia de IL-5 en lavados nasales de pacientes con RA persistente por sensibilización a ácaros del polvo (*Garrelds, 1995*).
- Expresión de la IL-13 en el epitelio de la mucosa nasal, que fue indetectable en controles sanos y en pacientes con rinitis perenne no alérgica (*Pawankar, 1995a*).
- Aumento de la expresión de ICAM-1 en el epitelio nasal (*Demoly, 1998*).

e) Neuropeptidos

En la RA existe un aumento de la expresión de neuropeptidos en la mucosa y en el lavado nasal tras la exposición natural y tras la provocación con alérgenos (*Mosimann, 1993; Howarth, 2003; Heppt, 2004; Howarth, 2005*). Las terminaciones sensitivas de la mucosa nasal pueden estimularse por la histamina, serotonina, bradiquinina, triptasa, etc., provocando la liberación de la sustancia P, del CGRP y de la NKA (*Mosimann, 1993; Heppt, 2004*).

La SP produce un aumento de la secreción glandular y el aclaramiento mucociliar, vasodilatación con extravasación de plasma y degranulación mastocitaria. Además, por reflejo axónico, estimula el parasimpático y la liberación del VIP (Heppt, 2004).

f) Receptores de IgE

Los efectos biológicos de la IgE en la hipersensibilidad inmediata están mediados por su unión a los receptores específicos de alta o baja afinidad presentes en las superficies celulares.

- Receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI)

La estructura de FcεRI está compuesta por cuatro polipéptidos separados en tres subunidades transmembrana diferentes: una cadena α , que contiene el sitio de unión a la IgE y tres cadenas responsables de la activación celular tras el reconocimiento del antígeno y de la transducción de señales, que incluye una cadena β (situada sobre la membrana) y un dímero de cadenas γ unidas por un puente disulfuro (Abbas, 1995; Liggett, 1995).

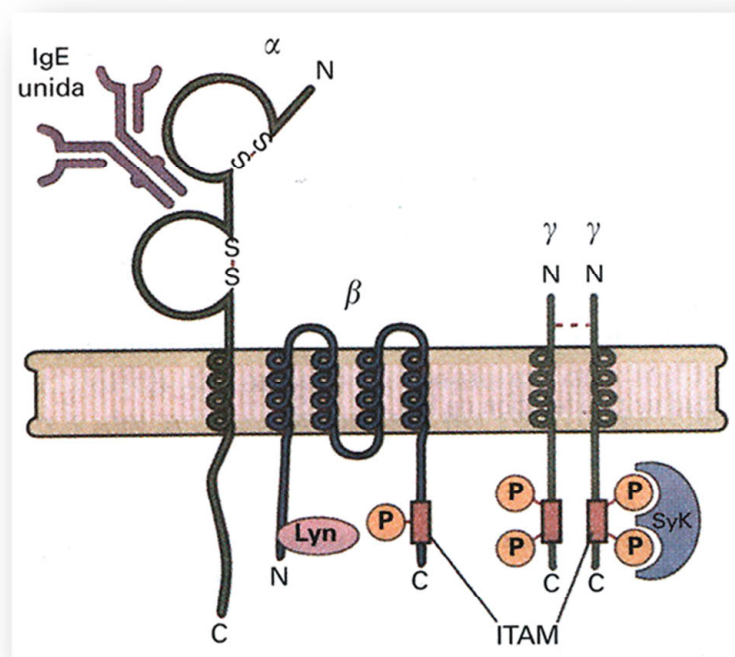


Figura 12. Estructura de la cadena polipeptídica del receptor de Fc de alta afinidad para IgE (FcεRI) (Abbas, 2000).

Además de en mastocitos y basófilos, se ha demostrado la presencia de FcεRI en células de Langerhans (Bieber, 1997; Haas, 1997), plaquetas (Joseph, 1997;

Hasegawa, 1999), eosinófilos activados (Gounni, 1994) y, monocitos y células epiteliales bronquiales de asmáticos (Maurer, 1994; Campbell, 1998).

Los pacientes atópicos presentan una mayor expresión del FcεRI en basófilos, eosinófilos, monocitos y células dendríticas que los no atópicos (Maurer, 1994; Pawankar, 1997; Rajakulasingam, 1997; Sihra, 1997; Rajakulasingam, 1998), posiblemente debido a altos niveles de IgE favorecedores de la expresión de FcεRI en mastocitos (Toru, 1996). Esto se asocia a una mayor unión de moléculas IgE y a un incremento en la liberación de histamina y citoquinas (Toru, 1998).

- Receptor de baja afinidad para la IgE (FcεRII, CD23)

El FcεRII está implicado en la captación y presentación antigénica, aumentando la producción de IL-4 o IL-13. Existen 2 isoformas diferenciadas únicamente en sus aminoácidos N-terminales: FcεRIIα, específico de células B, y FcεRIIβ o CD23, cuya expresión es inducida en células B, monocitos y eosinófilos en respuesta a la IL-4 (Conrad, 1994).

3.2.7 Regulación de la respuesta inmune mediada por IgE

La diferenciación de las células B en células plasmáticas secretoras de IgE es una compleja cascada de eventos en las que las citoquinas juegan un papel crucial. Durante la sensibilización los linfocitos T producen citoquinas que regulan la síntesis de IgE por las células B. Los mastocitos y los basófilos activados también producen IL-4 e IL-13 citoquinas que inducen la síntesis de IgE (Pene, 1988; Aversa, 1993; Howarth, 2003). Estas citoquinas inducen la transcripción del gen de clase epsilon de la región constante de la cadena pesada de la IgE (Cε) (de Vries, 1993). La producción de IgE requiere dos factores de transcripción, NF-κβ y STAT-6, que están implicados en la vía de las moléculas co-estimuladoras CD40 y CD40 ligando (CD154) (Messner, 1997). Este último es activado cuando la IL-4 se une a la cadena α de alta afinidad del receptor IL-4 (Corry, 1999).

4 RINITIS ALÉRGICA LOCAL

4.1 Definición y clasificación

La RAL se define como una entidad clínica caracterizada por la presencia de síntomas de RA desencadenados por la existencia de una respuesta alérgica localizada en la mucosa nasal en ausencia de atopia sistémica evaluada mediante

pruebas alérgicas convencionales (pruebas cutáneas prick-test y determinación de IgE en suero) (Rondon, 2009).

Tras su primera descripción en 1975 (Huggins, 1975), diferentes estudios han demostrado que se trata de una entidad bien definida (Powe, 2001; Powe, 2003; Rondon, 2007; Lopez, 2010; Rondon, 2012a; Bozek, 2015); siendo considerada en la actualidad un nuevo fenotipo de RA (Rondon, 2012b; Papadopoulos, 2015).

El estudio de las características clínicas y demográficas de los pacientes con RAL, ha demostrado que poseen el mismo fenotipo clínico que los pacientes con RA con RAS (Rondon, 2009; Rondon, 2012a). En base a estos estudios se propuso una nueva clasificación etiológica de la rinitis (Rondon, 2010a; Rondon, 2012b) en la que los pacientes con RAL son clasificados atendiendo al tiempo de exposición al alérgeno, a la duración de los síntomas nasales, y la gravedad de la rinitis siguiendo los mismos criterios de la clasificación clásica y la clasificación de la guía ARIA (Bousquet, 2001; Bousquet, 2008b) (Tabla 6).

Tipo			
1. Rinitis alérgica	Rinitis alérgica (con atopía sistémica)	Clasificación clásica	Tiempo de exposición al/los aeroalérgeno/s: perenne, estacional y ocupacional.
		Clasificación ARIA	Duración de los síntomas: persistente e intermitente. Gravedad de los síntomas: leve, moderada y grave
	Rinitis alérgica local (sin atopía sistémica)	Clasificación clásica	Tiempo de exposición al/los aeroalérgeno/s: perenne, estacional y ocupacional.
		Clasificación ARIA	Duración de los síntomas: persistente e intermitente. Gravedad de los síntomas: leve, moderada y grave.
	2. Rinitis no alérgica		

Tabla 6. Clasificación de la rinitis (Rondon, 2012b).

4.2 Estudios epidemiológicos

Los primeros estudios epidemiológicos realizados en adultos previamente diagnosticados como RNA, detectaron una prevalencia de RAL del 47% a polen de abedul (*Wedback, 2005*), del 62,2% a gramíneas y/o *Olea europaea* (*Rondon, 2008*) y del 54-62% a DP (*Carney, 2002; Rondon, 2007*).

Estos primeros estudios se habían centrado en pacientes con rinitis no atópica, no aportando datos sobre la relevancia clínica ni el impacto de la RAL en la población afecta de síntomas nasales.

En 2011 Rondon y col realizaron el primer estudio de corte transversal con objeto de evaluar la prevalencia, el fenotipo y la relevancia clínica de la RAL en sujetos que por primera vez consultan por síntomas nasales. El diagnóstico diferencial entre RAL y RNA se realizó mediante TPNE. Para ello tras valorar una muestra aleatorizada de 428 sujetos, se detectó una prevalencia de RAL del 25.7%, de RAS 63.1% y de RNA 11.2%. Un hallazgo importante en este estudio fue constatar que más del 36% de los pacientes con RAL habían comenzado con los síntomas durante la infancia (edad menor o igual a los 14 años) (*Rondon, 2011b*) (Tabla 7).

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>País</i>	<i>Grupo de estudio</i>	<i>Edad</i>	<i>Alérgeno</i>	<i>Respuesta positiva TPNE (n, %)</i>
Carney y col.	2002	RU/Australia	23 IR (perenne)	Adultos	DP/DF Gato/Perro Gramíneas	13/21 (61.9%)
Wedback y col.	2005	Suecia	17 IR (estacional)	Adultos	Abedul Gramíneas	7/15 (46.7%)
Rondon y col.	2007	España	50 IR (perenne)	Adultos	DP	27/50 (54%)
Rondon y col.	2008	España	32 IR (estacional)	Adultos	Gramíneas Olivo	21/32 (65.6%)
Fuiano y col.	2012	Italia	36 IR (perenne)	Niños (4-18)	Alternaria	25/36 (69.4%)
Cruz y col.	2012	España	30 IR (perenne)	Adultos	DP	19/30 (63.3%)
Rondon y col.	2012	España	158 IR (estacional y perenne)	Adultos	DP Alternaria Gramíneas Olivo Gato Perro	110/158 (69.6)
Cheng KJ y col	2013	China	147 IR (perenne)	Adultos	DF	12/147 (8,1%)

Chang y col.	2014	Korea	62 IR	Adultos	DP	22/62 (35.5%)
Bozek y col.	2015	Polonia	131 IR (perenne)	Adultos (>65)	DP Phleum Mohos Arboles Gato	46/131 (351%)
Klimek y col.	2015	Alemania	2 IR (perenne)	Adultos	Alternaria	2 (case report)
Adinoff y col.	2015	Colorado (EEUU)	30 IR (estacional y perenne)	Adultos /Niños	Arboles Malezas Gramíneas Gato	11/30 (36.7%)
Jang TY y col.	2015	Korea	110 IR (perenne)	Adultos	DP	12/110 (10,9%)
Buntarickpor npan y col.	2015	Tailandia	25 IR (perenne)	Niños (8-18)	DP	0/25 (0%)
Refaat y col.	2015	Egipto	40 IR	Adultos	DP	25/40 (62.5%)
Blanca- López y col.	2016	España	61 IR (estacional)	Adultos /Niños	Phleum	37/61 (61%)

Tabla 7. Estudios epidemiológicos sobre RAL.

Los estudios epidemiológicos sobre RAL en niños son muy reducidos. Fuiano y col evaluaron la posible presencia de RAL a *Alternaria* en un grupo de 36 niños con síntomas sugestivos de RA encontrado respuesta positiva al TPNE en el 69% de los casos (*Fuiano, 2012*). Sin embargo no aportan datos sobre las características clínicas ni inmunológicas de los pacientes (Tabla 7).

La posible afectación de pacientes adultos con edad avanzada ha sido recientemente explorada por Bozek y col en un estudio realizado en 219 pacientes adultos de 65-89 años de edad, detectando una prevalencia de RAL del 21%, de RA del 40.2% y de RNA del 38,8% (*Bozek, 2015*) (Tabla 7).

La posible influencia de factores ambientales sobre el desarrollo de RAL, como pueden ser la exposición ambiental a concentraciones elevadas de alérgenos, factores climáticos, zonas geográficas y países diferentes, polución o contaminantes ambientales es un área de interés que ha comenzado a ser estudiada por diferentes investigadores. Dos estudios independientes en áreas geográficas con elevada carga alérgica ambiental a gramíneas (Madrid y Ciudad Real) y ácaros del polvo (Islas Canarias) han revelado una prevalencia del 61% de RAL a gramíneas, y del 72% a DP respectivamente (*Cruz, 2012; Blanca-Lopez, pendiente de publicar*) (Tabla 7).

Todos estos resultados, junto con las recientes publicaciones de casos de RAL en sujetos de diferentes países (*Carney, 2002; Wedback, 2005; Rondon, 2007; Rondon, 2008; Cruz, 2012; Fuiano, 2012; Rondon, 2012a; Cheng, 2013; Chang, 2014; Adinoff, 2015; Bozek, 2015; Buntarickpornpan, 2015; Chang, 2015; Jang, 2015; Klimek, 2015; Refaat, 2015; Blanca-Lopez, pendiente de publicar*) ponen de manifiesto que es una enfermedad respiratoria frecuente que puede afectar a pacientes de todas las edades, grupos étnicos y países (Tabla 7). Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos amplios, tanto en la población adulta y pediátrica para conocer en detalle estos hallazgos.

A. Historia natural

La rinitis, tanto alérgica como no alérgica, ha sido identificada como factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial en numerosos estudios (*Settipane, 1994; Beasley, 1998; Lombardi, 2001*), conduciendo al concepto actual de “vía aérea única” (*Bousquet, 2001*).

En el caso de la historia natural de la RAL, uno de los principales interrogantes clínicos es saber si RAL y RAS pueden ser consideradas como entidades independientes, o si por el contrario la RAL es un paso previo en el posterior desarrollo de RAS (*Rondon, 2012b*).

En 2014 se publicaron los primeros resultados del único estudio longitudinal de 10 años de seguimiento realizado en RAL desde el inicio de la enfermedad (*Rondon, 2014*). En este estudio se realizaron controles anuales una cohorte de 194 pacientes con RAL y 130 controles sanos no atópicos, mediante historia clínica, cuestionarios clínico-demográficos, pruebas cutáneas, espirometrías, determinación de sIgE en suero y TPNE. Tras 5 años de seguimiento se evidenció que la RAL es una entidad bien diferenciada, con una baja tasa de conversión a RAS (6,25%), muy similar a la del grupo control (5,2%) (*Rondon, 2014*). En 2015, un estudio retrospectivo de 19 pacientes con RAL encontró una tasa de conversión a RAS del 21% tras más de 7 años de evolución (*Sennekamp, 2015*). La evolución natural de los pacientes con RAL mostró una tendencia al agravamiento de la enfermedad con empeoramiento de la calidad de vida, aumento en la persistencia de los síntomas nasales, en la gravedad de la rinitis, en el uso de los servicios de urgencias, y en la aparición de nuevos casos de conjuntivitis y asma (*Rondon, 2014*).

El diseño retrospectivo del estudio, la ausencia de un grupo control, la posible existencia de un sesgo de supervivencia, el pequeño número de pacientes evaluados, la gran variabilidad de edades y de intervalo de tiempo entre las evaluaciones, son aspectos importantes que deben ser tenidos en consideración al interpretar los resultados (*Rondon, 2015a*).

B. Factores de riesgo de RAL

Los estudios epidemiológicos de los últimos años han detectado la existencia de fenotipo clínico-demográfico diferente en pacientes con RAL y RNA, que ha permitido identificar factores de riesgo de RAL que pueden ser utilizados como marcadores de sospecha clínica de RAL (*Rondon, 2012a*).

El fenotipo clínico-demográfico del paciente con RAL en este estudio fue el de una mujer joven no fumadora, con historia familiar de atopia, síntomas típicos de RA y frecuente asociación a conjuntivitis y asma (*Rondon, 2012a*). El polvo doméstico (47%) y el pólen (22.7%) fueron los principales factores desencadenantes identificados en RAL (47.3%), y los olores irritantes (45.8%) y el aire acondicionado (29.2%) los principales en RNA.

C. Enfermedades asociadas

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con RAL, de forma similar a los que ocurre en pacientes con RAS, suelen presentar asociación frecuente con otras enfermedades, fundamentalmente asma, conjuntivitis, o rinosinusitis crónica con/sin poliposis nasal (*Rondon, 2010a; Rondon, 2012b*).

• Asma alérgico local. El 31-47% de los sujetos con RAL puede tener asma asociado (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2012a*), aunque el posible papel de los alérgenos en los síntomas bronquiales que presentan los sujetos con RAL no es bien conocido. Un estudio ha confirmado la existencia de respuestas bronquiales positivas a DP mediante test de provocación bronquial con aumento de los eosinófilos y PCE tras exposición al alérgeno en 8/16 pacientes con RAL (*Campo, 2011*).

Existe evidencia que sugiere que la IgE puede generarse en la mucosa bronquial, tal y como ocurre en la mucosa nasal de pacientes con RAL. En este sentido, diversos estudios han demostrado la síntesis local de sIgE en mucosa bronquial de asmáticos atópicos y no atópicos, con expresión de transcriptores de la línea germinal ϵ y ARNm para la cadena pesada de IgE en células B de la mucosa bronquial, un cambio activo de isotipo hacia IgE y alta expresión de receptores de

alta afinidad para IgE (*Humbert, 1996; Takhar, 2007*). Recientemente se ha demostrado la producción local de IgE y su capacidad para reconocer alérgenos en pacientes con asma no atópica (*Mouthuy, 2011*).

• Conjuntivitis alérgica local. A nivel ocular también se ha detectado la existencia de una respuesta alérgica local en pacientes con conjuntivitis y queratoconjuntivitis vernal sin atopia demostrada, por medio de pruebas de provocación conjuntival específicas y determinación de sIgE en lágrima (*Ballow, 1984; Sompolsky, 1984; Leonardi, 1993*).

4.3 Fisiopatología

Las principales características fisiopatológicas o endotipos de la RAL incluyen la presencia de:

- Respuesta inmunológica nasal Th2
- Respuesta positiva al test de provocación nasal específico (TPNE) con alérgenos
- Producción nasal de sIgE y mediadores inflamatorios
- Activación específica de basófilos
- No detección de sIgE libre en suero ni unida a FcεRI de mastocitos cutáneos

A. Inflamación alérgica Th2 nasal

Estudios inmunológicos mediante citometría de flujo en muestras de lavado nasal han confirmado la existencia de una respuesta inflamatoria nasal Th2 en sujetos con RAL con un patrón leucocitario-linfocitario con niveles elevados de eosinófilos, basófilos, mastocitos, células T CD3⁺ y CD3⁺CD4⁺, durante la exposición natural a alérgenos (*Rondon, 2007; Rondon, 2008*). El acúmulo de células T en la mucosa nasal del paciente con RAL puede ser de gran importancia para el reclutamiento de eosinófilos y producción local de sIgE.

B. Respuesta positiva al TPNE

El estudio de la respuesta al TPNE ha contribuido de manera importante a avanzar en el conocimiento sobre los mecanismos inmunológicos implicados en la RAL (*Campo, 2015c*).

Diversos investigadores han objetivado la existencia de respuesta positiva al TPNE con aeroalérgenos en más del 47% de pacientes inicialmente identificados como

RNA (Carney, 2002; Wedback, 2005; Rondon, 2007; Rondon, 2008). Carney y col. detectaron respuesta positiva al TPNE (principalmente a ácaros) en el 62% de un grupo de 21 pacientes con diagnóstico inicial de rinitis idiopática (RI) (Carney, 2002). Wedbäck y col. encontraron un 47% de respuestas positivas al TPNE con abedul en 13 pacientes con RI estacional (Wedback, 2005). En 2007 Rondon y col obtuvieron un 54% de respuestas positivas al TPNE con *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) en 50 pacientes con RI persistente (Rondon, 2007). Estudios posteriores con TPNE han obtenido resultados similares con *D. pteronyssinus* (Rondon, 2011b; Cruz, 2012; Rondon, 2012a), y con otros alérgenos como pólenes de gramíneas, polen de *Olea europaea* y el hongo *Alternaria alternata* (Rondon, 2008; Rondon, 2011b; Fuiano, 2012; Rondon, 2012a; Bozek, 2015; Campo, 2015c; Blanca-Lopez, pendiente de publicar).

En todos estos estudios la respuesta al TPNE fue confirmada de manera objetiva diferentes técnicas: rinometría acústica, rinomanometría anterior, secreción nasal de sIgE y de mediadores inflamatorios (Carney, 2002; Wedback, 2005; Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2009; Lopez, 2010; Rondon, 2011b; Cruz, 2012; Fuiano, 2012; Rondon, 2012a; Bozek, 2015; Blanca-Lopez, pendiente de publicar).

C. Producción local de sIgE y mediadores inflamatorios

Desde que en 1975 se publicó el primer estudio detectando la presencia de anticuerpos sIgE frente a DP en secreciones nasales de pacientes con rinitis sin atopia sistémica tras el TPNE (Huggins, 1975), no fue hasta el año 2007 cuando se detectó por primera vez la presencia de sIgE en secreciones nasales de pacientes con RAL durante la exposición natural al alérgeno (Rondon, 2007). A lo largo de los diez últimos años diferentes estudios han confirmado la existencia de sIgE nasal frente a diferentes alérgenos en pacientes con RAL durante la exposición natural al alérgeno (Rondon, 2007; Rondon, 2008), tras el TPNE (Rondon, 2009; Lopez, 2010; Fuiano, 2012; Bozek, 2015; Klimek, 2015; Blanca-Lopez, pendiente de publicar), así como durante periodos de no exposición (Rondon, 2009; Lopez, 2010). Así estudios realizados durante exposición natural al alérgeno han demostrado la presencia de sIgE nasal frente a DP en el 22% de los pacientes con RAL (Rondon, 2007), e sIgE frente a gramíneas y/o olivo en el 35% de los casos (Rondon, 2008). Un estudio reciente ha mostrado que los alérgenos purificados son capaces de inducir una respuesta alérgica en pacientes con RAL, al objetivar como el 83% de los sujetos con RAL por polen de *Olea europaea* tuvieron

respuesta positiva al TPNE con nOle e1 con secreción nasal de PCE (Campo, 2015c).

En 2009 se abordó la cinética de producción nasal de slgE y de mediadores inflamatorios tras el TPNE en pacientes con RAL (Rondon, 2009), demostrándose cómo la exposición al alérgeno inducía la producción local de slgE, y activación de mastocitos y eosinófilos con secreción nasal de triptasa y PCE. La secreción de triptasa presentó una fuerte correlación con los síntomas de prurito y estornudos, con niveles significativamente elevados desde los entre los 15 y 60 min tras el TPNE (fase inmediata), y desde los 15 minutos hasta las 6h en las repuestas duales (fase inmediata más tardía).

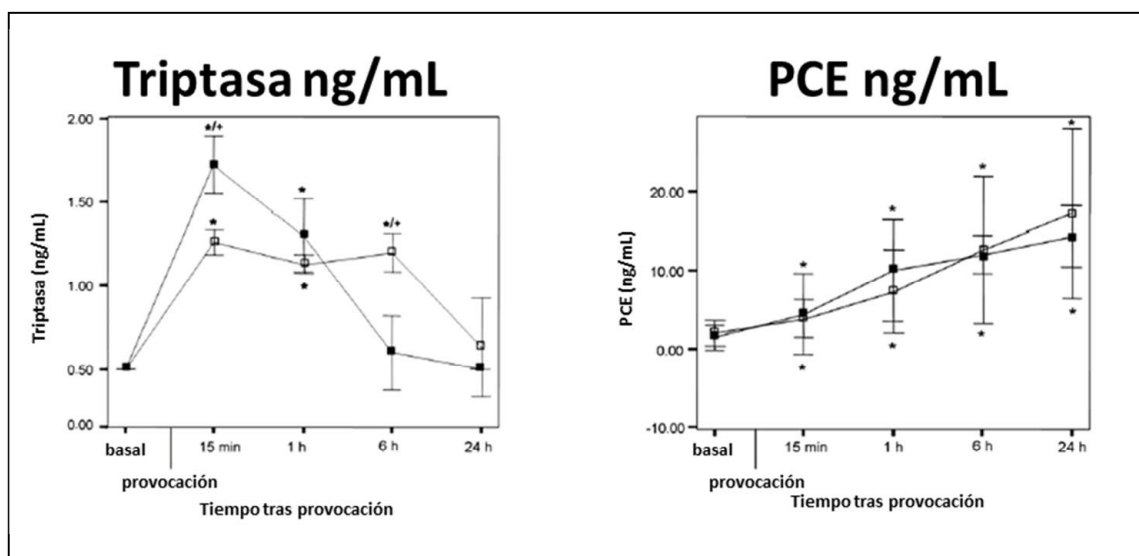


Figura 13. Cinética de producción local de mediadores inflamatorios en pacientes con RAL tras TPNE con gramíneas (Rondon, 2009).

La curva de secreción de PCE y de slgE presentó una curva progresivamente ascendente con niveles significativamente elevados de PCE desde los 15 minutos hasta las 24h y de slgE desde 1h hasta 24h tras la provocación (final del periodo de observación) (Rondon, 2009).

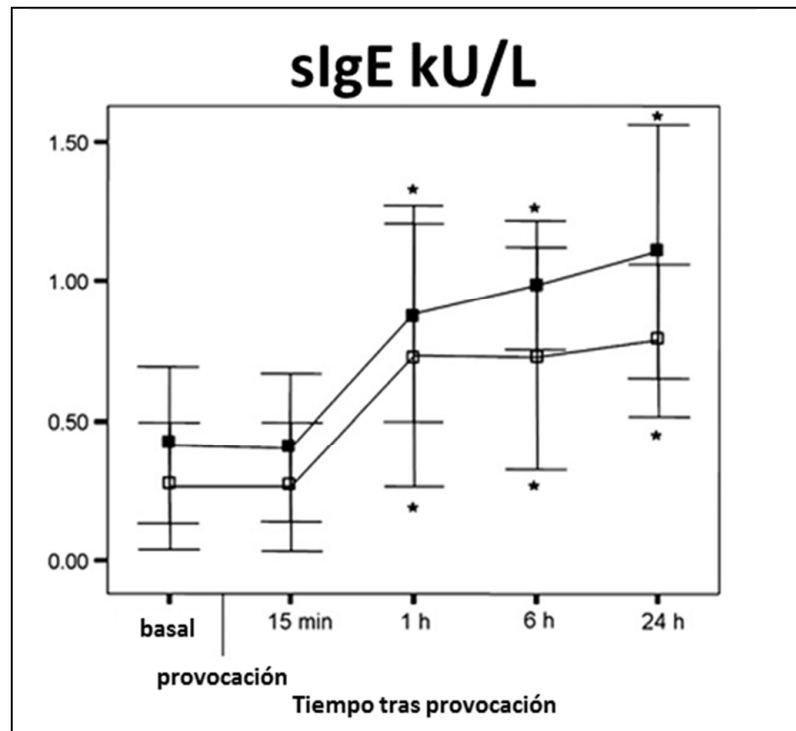


Figura 14. Cinética de producción local de sIgE en pacientes con RAL tras TPNE con gramíneas (Rondon, 2009).

Estudios posteriores han obtenido resultados similares (Lopez, 2010; Bozek, 2015; Blanca-Lopez, pendiente de publicar).

La rápida secreción de sIgE tras el TPNE con alérgeno (Rondon, 2009; Lopez, 2010; Bozek, 2015), junto con la detección en algunos pacientes de niveles basales de sIgE en ausencia de exposición al alérgeno, apoya la existencia de una producción local persistente de sIgE que se ve rápidamente estimulada por la exposición al alérgeno durante el TPNE en la RAL (Rondon, 2009; Lopez, 2010).

Estudios recientes han detectado la presencia de cadenas ligeras libres de IgE en mucosa y secreciones nasales en pacientes con RA y RNA (Powe, 2010); así como cambio activo de isotipo hacia IgE en la mucosa de los pacientes con RNA (Kennedy, 2011), sin que por el momento ésto haya sido investigado en pacientes con RAL.

D. Activación específica de basófilos

Investigaciones recientes han mostrado la existencia de activación específica de basófilos en pacientes con RAL. En estos estudios se ha evidenciado que la producción local de sIgE y su unión a FcεRI del basófilo puede tener lugar en ausencia de detección de sIgE libre circulante en suero en pacientes con RAL por

sensibilización a ácaros y pólenes (Campo, 2015a; Campo, 2015c). Los resultados sugieren que el basófilo puede ser la primera célula diana para la IgE producida localmente en la mucosa nasal tras su vertido a la circulación (Figura 15).

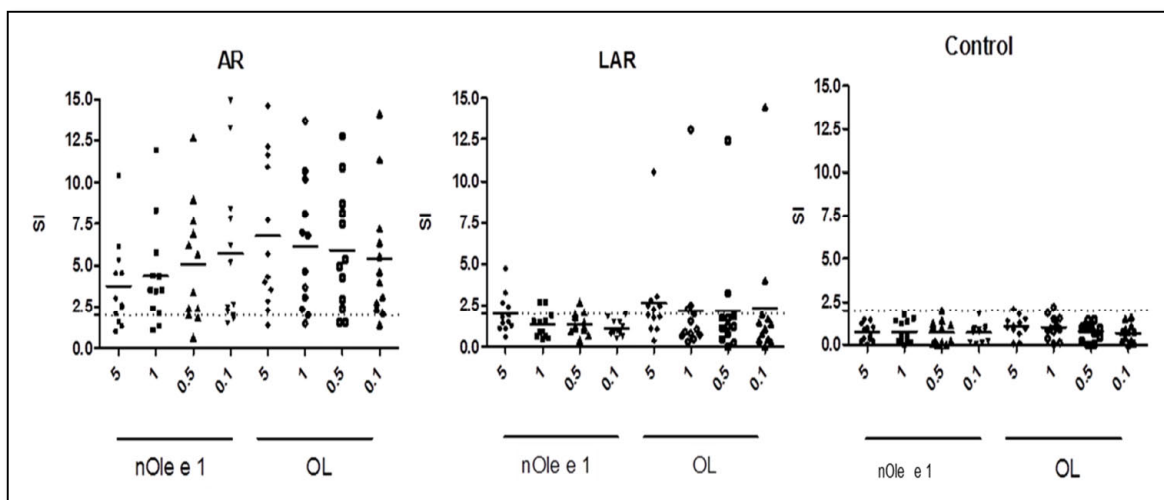


Figura 15. Resultados del test de activación de basófilos en pacientes con RA y RAL (Campo, 2015c).

5 RINITIS ALÉRGICA DUAL

La RAD ha sido definida recientemente como la coexistencia en un mismo sujeto de una RAS y una RAL. Este nuevo tipo de RA ha sido identificado por primera vez en pacientes adultos con RAS con sensibilización a pólenes estacionales (olivo y/o gramíneas) con síntomas sugestivos de RA durante todo el año, con claro empeoramiento durante los meses de primavera. Los TPNE realizados en estos pacientes detectaron la coexistencia de RAS estacional por sensibilización a pólenes y RAL perenne por sensibilización a *DP* y/o *Alternaria* (Blanca, 2015).

6 DIAGNOSTICO DE RINITIS ALÉRGICA

El diagnóstico de RA en un paciente con síntomas nasales se basa en la realización de una historia clínica detallada, una correcta exploración física y una adecuada selección de pruebas diagnósticas (Figura 16).

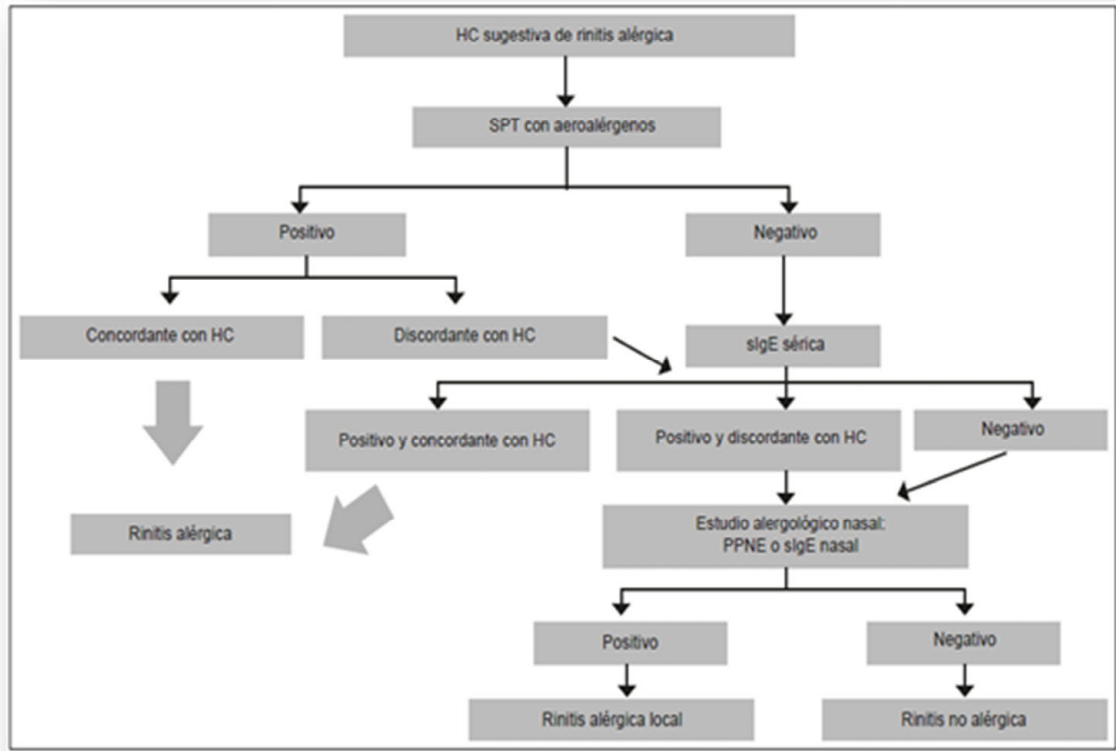


Figura 16. Algoritmo diagnóstico de RAL (Rondon, 2010b).

6.1 Historia clínica

La anamnesis deberá incluir antecedentes familiares de atopia, características de los síntomas, enfermedades asociadas o comorbilidades, factores desencadenantes, respuesta al tratamiento administrado y aparición de posibles complicaciones (Rondon, 2015a).

La presencia de una historia familiar de alergia, la coincidencia de síntomas oculares y nasales, la estacionalidad de los síntomas, y la relación con la exposición a alérgenos específicos son datos clínicos con alto valor predictivo en el diagnóstico de sospecha de RAS (Bousquet, 2001) y RAL (Rondon, 2012b).

Clínicamente, la RA (local y sistémica) presenta un patrón de síntomas nasales muy similar, con prurito nasal, rinorrea acuosa y estornudos en salvas como síntomas más frecuentes, y rinorrea acuosa y obstrucción nasal como síntomas de mayor intensidad. La rinorrea mucosa y la obstrucción nasal intensa suelen ser

más frecuentes en RNA (*Rondon, 2012a*). Además, la mayoría de los pacientes con RAL refieren rinitis persistente graves o moderada (*Rondon, 2011b*), frecuentemente asociada a conjuntivitis y asma bronquial (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2012a*).

6.2 Exploración física nasal

La exploración nasal debe realizarse en todo sujeto con síntomas nasales. Se iniciará con la inspección y palpación de las estructuras externas, y continuará con la rinoscopia (anterior y posterior).

La inspección nos permitirá detectar cambios en la piel y las partes blandas, en la morfología externa de la pirámide, asimetrías y desviaciones del septum nasal, el nivel de permeabilidad de las narinas, el borde anterior del tabique nasal y la existencia de colapso valvular nasal como posible causa de insuficiencia inspiratoria nasal. La palpación y percusión de los senos es obligada para detectar una posible enfermedad sinusal (*Valero, 2015*).

6.3 Rinoscopia anterior y endoscopia nasal

Éstas técnicas permiten valorar el aspecto y la coloración de la mucosa, la cantidad y características de las secreciones, las desviaciones y perforaciones septales, la existencia de hipertrofia de cornetes y la presencia de pólipos o tumoraciones, tanto en las fosas nasales, como en rinofaringe o cavum (Figura 17).

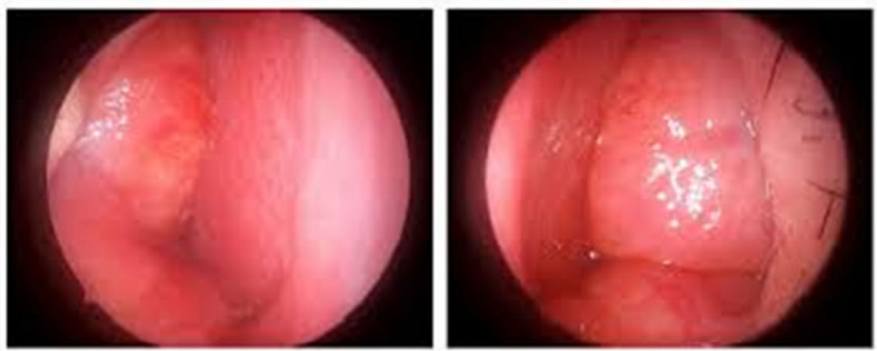


Figura 17. Rinoscopia anterior donde se evidencia obstrucción de ambas fosas nasales.

La rinoscopia anterior (Figura 18) es una técnica fácil y rápida que permite al médico la visualización directa del tercio anterior de las fosas nasales.



Figura 18. Rinoscopia anterior

El paciente con RA suele presentar una mucosa nasal de coloración blanco-azulada y con aspecto brillante al reflejo de la luz, acompañada de cornetes rosa-grisáceos. En las fases asintomáticas la mucosa suele tener un aspecto normal, aunque los pacientes con rinitis persistente pueden presentar un edema crónico. Durante los periodos de exposición al alérgeno, suele observarse un cornete inferior edematoso y cubierto de secreciones acuosas (*Valero, 2015*).

Pruebas especiales para la visualización de la vía respiratoria nasal como son la rinoscopia posterior y la endoscopia nasal, proporcionan una visión más amplia de la vía nasal, pero precisan para su realización de médicos especializados y experimentados en rinología como son otorrinolaringólogos y alergólogos (*Rondon, 2015a*).

Rinoscopio flexible



Rinoscopio rígido



Figura 19. Tipos de rinoscopio.

6.4 Estudio alergológico

El estudio alergológico es imprescindible para emitir un diagnóstico de confirmación de enfermedad alérgica basado en la demostración de un mecanismo de hipersensibilidad mediado por IgE responsable de la clínica del paciente.

En el caso de la RA el estudio se basa en las pruebas cutáneas, las determinaciones *in vitro* y la provocación nasal específica. Las pruebas cutáneas positivas y la detección *in vitro* de sIgE en suero demuestran la existencia de sensibilización, pero no proporcionan información sobre la relevancia clínica del alérgeno. En este sentido la TPNE es la prueba oro para demostrar la relevancia clínica del alérgeno probado (*Rondon, 2010b; Rondon, 2012a; Valero, 2015*).

A. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas intraepidérmica o prick test el método de referencia por su relativa sencillez técnica, comodidad para el paciente y su alta correlación con los síntomas y las pruebas de provocación.

Se basa en la prueba modificada de Pepys (*Pepys, 1984*) y cuenta con el aval de la EAACI (*EAACI, 1993*) y del Consejo de Asma y Alergia e Inmunología de Estados Unidos (*Bernstein, 1995*) como prueba principal para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE.

B. Determinación *in vitro* de sIgE en suero

Se considera un método diagnóstico complementario de las pruebas cutáneas, que suele ser solicitado en casos de discordancia entre éstas y la historia clínica (*EAACI, 1993; Bernstein, 1995*).

C. Estudio alergológico avanzado

Desde la descripción de la RAL, el diagnóstico de RA requiere en muchos casos de la realización de pruebas alergológicas más especializadas como TPNE, determinación de sIgE nasal y test de activación de basófilos (TAB) (*Huggins, 1975; Carney, 2002; Rondon, 2010b; Rondon, 2012b; Gomez, 2013; Campo, 2015a; Campo, 2015c*). De esta manera, el diagnóstico de RAL se realizará en base a la presencia de síntomas de rinitis más la existencia de respuesta positiva en el TPNE y/o detección de sIgE en secreción nasal frente a alérgenos y/o respuesta positiva al test de activación de basófilos (TAB).

D. Test de provocación nasal específica (TPNE)

En la actualidad, el TPNE con alérgeno es la técnica de referencia para el diagnóstico de RAL (*Carney, 2002; Wedback, 2005; Rondon, 2007; Rondon, 2008; Lopez, 2010*) por su elevada especificidad y su mayor sensibilidad que la determinación de sIgE, triptasa o PCE en el lavado nasal (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2009; Lopez, 2010*). Su gran limitación en la clínica diaria, el tiempo necesario para su realización, ha sido recientemente solventada en parte, tras el desarrollo de un nuevo protocolo de provocación nasal con múltiples alérgenos administrados de forma secuencial en una sola sesión (TPNE-M), manteniendo una elevada reproducibilidad y una total concordancia en los resultados con el TPNE con un solo alérgeno (*Rondon, 2011b*).

E. Determinación in vitro de sIgE nasal

Las técnicas de lavado nasal (destacando la de Naclerio y Greiff-Gümbert (*Belda, 2001*) modificada) son una intervención no invasiva, sencilla y de rápida ejecución cuyo empleo ha contribuido a un mejor estudio de la respuesta inflamatoria de la mucosa nasal ya que permite la cuantificación de mediadores inflamatorios, sIgE a aeroalérgenos y estudio de poblaciones celulares de las secreciones nasales.

La determinación en lavado nasal de sIgE específica ha demostrado ser útil para detectar sensibilización local tanto durante la exposición natural al alérgeno (*Rondon, 2008*), como tras la TPNE (*Carney, 2002; Lopez, 2010*). A pesar de que este test posee una alta especificidad para el diagnóstico de RAL tiene una baja sensibilidad (22-40%) (*Rondon, 2007; Rondon, 2008*), posiblemente debido al efecto dilución del suero salino utilizado, aunque pueden existir otras explicaciones como la no identificación del alérgeno responsable.

F. Test de activación de basófilos (TAB)

El TAB es una técnica validada para el diagnóstico *in vitro* de la sensibilización a los aeroalérgenos (*Saporta, 2001; Ebo, 2004*), veneno de himenópteros (*Sainte-Laudy, 2000*) y varios medicamentos (*Sanz, 2002; Torres, 2004; Gomez, 2009*). Se basa en que los basófilos tras un proceso de activación dependiente del estímulo antigénico, expresan en su membrana celular diferentes antígenos, entre los que se encuentra el CD63, cuya expresión puede ser detectada utilizando citometría de flujo (Figura 20).

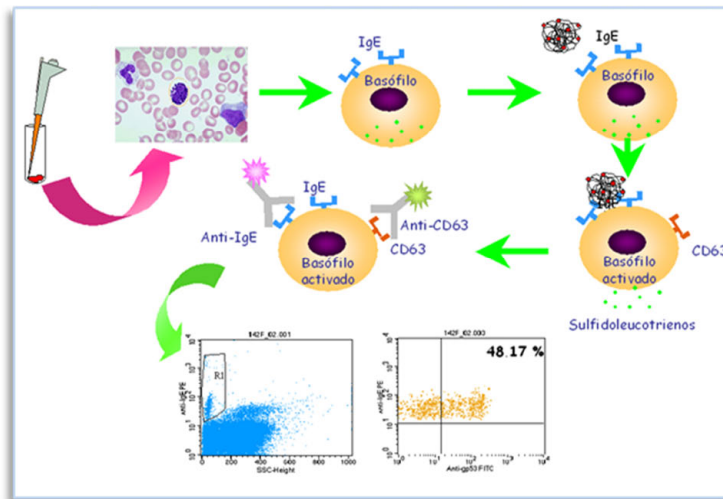


Figura 20. Test de activación de basófilos.

Es una técnica reproducible con una sensibilidad y especificidad elevadas para algunos alérgenos (*Paris-Kohler, 2000; Hoffmann, 2015*).

Sin embargo, hasta ahora no se había investigado el uso potencial del TAB en la identificación de pacientes con RAL (*Gomez, 2013*). Un estudio reciente ha demostrado que el 50% de los sujetos con RAL por DP diagnosticados mediante TPNE presentan una respuesta positiva en el TAB. Además, se ha demostrado que esa respuesta es específica de alérgeno y mediada por IgE (Figura 21).

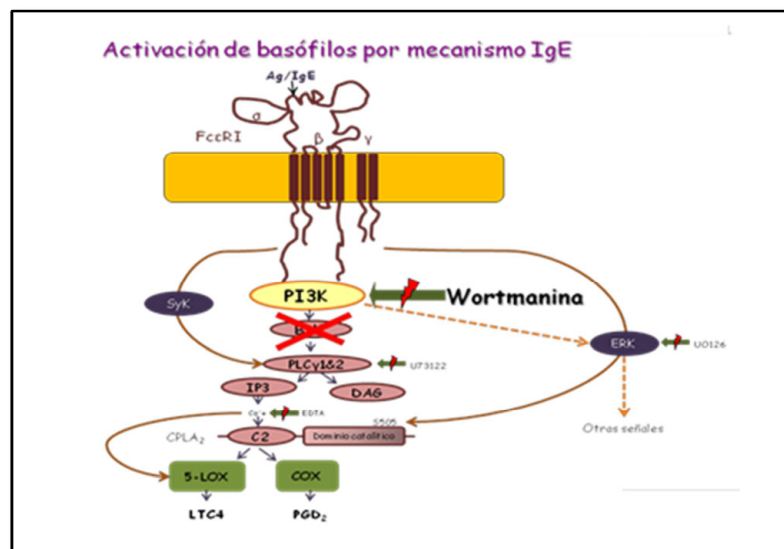


Figura 21. Cascada de señalización de la activación del basófilo mediada por IgE

Se trata de una técnica que puede servir para ayudar en el diagnóstico del paciente con RAL por su alta especificidad y moderada sensibilidad (50%) (*Gomez E, 2013*), sin embargo requiere unos medios no disponibles en la mayoría de los centros.

7 TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA

El tratamiento de la RA debe ir encaminado a eliminar o disminuir la inflamación alérgica subyacente (*Ciprandi, 1995*). Es necesario un tratamiento precoz ya que además de capacidad terapéutica, también tiene acción profiláctica en cuanto al desarrollo de asma (*Bousquet, 2001*).

El tratamiento de la RA se basa en cuatro pilares fundamentales: la evitación del alérgeno sensibilizante, la educación del paciente, el tratamiento farmacológico de los síntomas y la inmunoterapia específica que sería la única capaz de modificar el curso natural de la enfermedad y desarrollar tolerancia al alérgeno. Por el contrario, en los casos de RNA el tratamiento farmacológico sintomático es la única base terapéutica.

A. Medidas de evitación:

Diversos estudios sobre la eficacia de las medidas de evitación y reducción de alérgenos en el ambiente de las casas, así como los diferentes meta-análisis realizados sobre estos trabajos, han demostrado que las medidas de saneamiento y evitación son eficaces en cuanto a la reducción de los niveles de alérgenos, pero no en cuanto a la reducción de síntomas (*Sheikh, 2001; Terreehorst, 2003*).

B. Educación del paciente:

La educación sanitaria conlleva un mejor cumplimiento del tratamiento. Hay que insistir en el abandono del hábito tabáquico en estos pacientes.

C. Tratamiento farmacológico:

Hoy día se dispone de un arsenal terapéutico que cubre la práctica totalidad de los síntomas de la RA, entre los que destacan los antihistamínicos orales (Cetirizina, Ebastina, Loratadina, Mizolastina, Fexofenadina, Desloratadina, Levocetirizina, Rupatadina, Bilastina), y tópicos (Azelastina, Levocabastina), los corticoides tópicos y orales, las cromonas tópicas, los vasoconstrictores tópicos y orales, los anticolinérgicos tópicos y los antileucotrienos. De todos ellos, los más usados en la actualidad son los antihistamínicos de segunda generación, tanto orales como tópicos, y los corticoides tópicos.

Los antihistamínicos actúan bloqueando de forma competitiva y reversible los receptores H1 de la histamina impidiendo la liberación de la misma tras la reacción Ag-anticuerpo. Los de segunda generación, además, reducen la liberación de otros mediadores tales como la triptasa, PGD₂, los leucotrienos cisteinílicos, reducen la

producción de citoquinas y quininas, la expresión de ICAM-1 y la quimiotaxis de eosinófilos (*Church, 1993*) y presentan como ventaja con respecto a los clásicos o de primera generación, la ausencia de efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, palpitaciones, cefaleas), dopaminérgicos (sedación, discinesia y tinnitus), atreviesan en menor grado la barrera hematoencefálica y son relativamente muy selectivos (*Campoli-Richards, 1990*). Son más efectivos sobre la rinorrea, prurito y estornudos que sobre la congestión nasal (*Bachert, 1998*).

Los glucocorticoides tópicos han demostrado ser el tratamiento más efectivo en la alergia respiratoria. Su acción antiinflamatoria se basan fundamentalmente en la inhibición de la captación del Ag, inducen una reducción en el número de CPA (*Holm, 1995*) así como un descenso significativo en el número de eosinófilos y sus productos a nivel de la mucosa nasal (*Rak, 1994*). En nuestro país se encuentran comercializadas la beclometasona, la budesonida, la fluticasona, el acetónido de triamcinolona y mometasona para el tratamiento de la rinitis. Las formas furoato (furoato de mometasona y de fluticasona) son las que presentan una menor biodisponibilidad y una mayor fijación al receptor, asegurando un paso casi imperceptible a la circulación general (*Fokkens, 2012*).

Las cromonas (cromoglicato disódico) son actualmente poco usadas al ser menos eficaces que otros fármacos. Por su seguridad y falta de efectos secundarios, tienen todavía su principal indicación en embarazadas y niños.

Los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) tienen indicación de administración nasal en la rinitis que especialmente curse con abundante rinorrea acuosa.

Los antagonistas de los receptores de los LT resultan eficaces y seguros para el tratamiento de la rinitis (*Meltzer, 2002*), y ofrecen claras ventajas para el manejo integral de la enfermedad alérgica respiratoria, al ser un tratamiento antiinflamatorio y de distribución sistémica (*Nayak, 2004*). Por separado, el tratamiento con antileucotrienos en la RA estacional en los adultos proporciona menos beneficios que los que se obtienen en el tratamiento del asma (*Wilson, 2001*). No se dispone de datos en RA persistente en niños con RA estacional.

Las teofilinas reducen la inflamación nasal y mejoran la hiperreactividad bronquial en los pacientes con RA (*Dixon, 2006*), pero no hay datos controlados sobre el efecto terapéutico de este fármaco sobre los síntomas nasales.

Los glucocorticoides orales son muy eficaces en la rinitis y el asma alérgicos, pero los importantes efectos secundarios con su uso a largo plazo los relegan en la actualidad a un tratamiento de último recurso.

Recientemente, se cuenta con la posibilidad de utilización de anticuerpos recombinantes humanizados anti-IgE, aptos para el tratamiento del paciente con rinitis y asma (*Holgate, 2005*).

D. Inmunoterapia:

La eficacia de la inmunoterapia es incuestionable (*Ross, 2000; Wilson, 2003*). Junto con la evitación del alérgeno, la inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de la RA e impedir en estos pacientes el desarrollo de asma (*Sheikh, 2001; Novembre, 2004*), la aparición de nuevas sensibilizaciones e incluso reducir de forma significativa la hiperreactividad bronquial (*Marogna, 2004*). Teniendo en cuenta que la eficacia de la inmunoterapia es mayor en los niños que en los adultos, se debe instaurar de forma precoz para evitar la inflamación crónica y la reestructuración de las vías respiratorias (*Bousquet, 2001*).

7.1 Opciones terapéuticas en Rinitis alérgica local

La estrategia terapéutica en RAL es la misma que en los pacientes con RA clásica. La información basada en la evolución clínica de los pacientes con RAL muestra una respuesta similar al tratamiento farmacológico con antihistamínicos orales y corticoides tópicos intranasales (*Rondon, 2014; Campo, 2015b*).

Sin embargo, dado que un importante número de pacientes con RAL presenta síntomas persistentes de intensidad moderada a grave, frecuentemente asociados con asma bronquial y conjuntivitis que requiere tratamiento farmacológico continuo con corticoides intranasales y antihistamínicos orales, sería importante poder verificar si estos pacientes se podrían beneficiar con la inmunoterapia específica. El primer estudio piloto observacional abierto realizado por el grupo de Rondón y col. (*Rondon, 2011a*) comparó el efecto inmunológico y clínico de un ciclo de 6 meses de inmunoterapia subcutánea preestacional con extracto de gramíneas en 10 pacientes con RAL (grupo de tratamiento activo), frente al tratamiento con antihistamínicos y corticoides intranasales en otros 10 sujetos (grupo control). Los excelentes resultados obtenidos mostraron que el grupo de tratamiento activo presentó un aumento significativo de la tolerancia al alérgeno (evaluado mediante

TPNE), una reducción significativa de los síntomas y de la gravedad de la rinitis y un aumento del número de días libres de síntomas y de tratamiento.

Estos resultados han sido recientemente confirmados en un ensayo clínico fase-II a doble ciego y controlado con placebo con inmunoterapia subcutáneas con DP (*Rondon, 2015b*). En este estudio el tratamiento inmunoterápico mostró un substancial efecto clínico e inmunológico, con reducción de los síntomas y del uso de medicación, aumento del número de días libres de medicación, producción de anticuerpos específicos IgG4, disminución de los niveles de sIgE, y aumento de la tolerancia al alérgeno. De hecho, al final del estudio dos terceras partes de los pacientes tratados con inmunoterapia toleraron concentraciones de alérgeno más de 10 veces mayores que antes del tratamiento, y el TPNE se negativizó en el 50% de los pacientes (*Rondon, 2015b*).

8 CARACTERÍSTICAS DE LA RINITIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

8.1 Definición de la rinitis

La rinitis es una enfermedad prevalente en la edad pediátrica, que ocasiona síntomas graves y molestos, con un importante impacto en el rendimiento escolar y la calidad de vida de estos pacientes. Los síntomas de rinitis pueden conducir a largo plazo a complicaciones físicas y mentales, con trastornos respiratorios durante el sueño que afectan negativamente al rendimiento académico, producen alteraciones del comportamiento y disminuyen la atención de los pacientes en edad escolar (*Walker, 2007; Roberts, 2013*). Múltiples estudios de cohorte han demostrado que la atopia es el factor de riesgo más importante para padecer rinitis en la infancia, relacionándose tanto con la aparición como con el mantenimiento y la gravedad de la enfermedad (*Burgess, 2007*).

8.2 Clasificación de la rinitis en la edad pediátrica

La clasificación de la rinitis en niños se ha actualizado recientemente en un documento de posicionamiento de la EAACI, (*Roberts, 2013*).

Actualmente la rinitis se divide en:

a) Rinitis alérgica (RA): es la más frecuente, y aparece tras la exposición a un alérgeno al que el paciente está sensibilizado. Al igual que sucede en

adultos, la clasificación de la RA en función de la duración de los síntomas (persistente, intermitente) y la intensidad de los síntomas (leve, moderada y grave) sigue la definición descrita en el documento ARIA (*Bousquet, 2008b*) como se refleja en la Tabla 8. Dentro de la RA también se engloba la RAL como un fenotipo de la misma (*Rondon, 2007; Rondon, 2012b*).

<i>Intermitente</i>	<i>Persistente</i>
< 4 días a la semana	> 4 días a la semana
< 4 semanas consecutivas	> 4 semanas consecutivas
<i>Leve</i>	<i>Moderada/grave uno o más puntos</i>
Sueño normal.	Sueño anormal.
Sin impedimento para las actividades diarias, deporte, tiempo libre.	Impedimento para las actividades diarias, deporte, tiempo libre.
Escolaridad y trabajo normales.	Escolaridad y trabajo alterado.
Sin síntomas problemáticos.	Síntomas problemáticos.

Tabla 8. Clasificación de la rinitis según el documento ARIA

b) Rinitis infecciosa: la causa más frecuente que la produce son las infecciones virales. En niños con atopia parece existir cierto solapamiento entre la RA e infecciosa puesto que tienen respuestas exageradas a infecciones virales del tracto respiratorio superior, aunque solo se ha demostrado a través de datos indirectos (*Corne, 2001*).

c) Rinitis no alérgica: Este tipo de rinitis es más característica de la edad adulta, aunque también se puede presentar en niños. Se caracteriza por una respuesta nasal aumentada tras la exposición a irritantes inespecíficos como los olores intensos, humo de tabaco, o cambios de temperatura o humedad. El mecanismo patogénico es aún desconocido.

	<i>Preescolares</i>	<i>Escolares</i>	<i>Adolescentes</i>
Rinitis alérgica	+	++	+++
Rinitis infecciosa	+++	++	+
Rinitis no alérgica	+	+	+

Tabla 9. Clasificación y distribución por edades de las causas de rinitis en la infancia.

8.3 Prevalencia y epidemiología

La prevalencia global de la RA es del 10-40% (*Settipane, 2007*), estimándose que puede afectar a más de 200 millones de personas en el mundo. En Europa, la prevalencia se estima de un 20-30% de población afectada (*Roberts, 2013*). Existen diversos estudios realizados en grandes cohortes infantiles tales como el Estudio ISAAC en el que se ha estimado la prevalencia de enfermedades alérgicas en la infancia. Una de las más recientes (fase III, 1999-2004), arrojó una prevalencia de rinitis del 8,5% en niños entre 6 y 7 años y de un 14,6% entre los 13-14 años (*Ait-Khaled, 2009*). Estas prevalencias son mayores que aquellas observadas en la fase I (1991-1998) (*Asher, 2006*) lo que indicaría que esta patología va en aumento.

Estudios prospectivos en los que se ha estudiado la historia natural de la rinitis en la infancia muestran que la frecuencia tanto de la RA como de la RNA aumentan con la edad, siendo de 3,4% a los 4 años y aumentando casi 10 veces más a los 18 años para la RA, y de 2,8% a los 4 años hasta el 11,8% a los 18 en la RNA (*Kurukulaaratchy, 2011*).

Síntoma o signo clínico	Causa
Facies adenoidea	Obstrucción nasal
Respiración bucal	
Hipertrofia mucosa gingival	
Agrietamiento de labios	
Maloclusión dental	
Pliegue nasal transversal	Prurito nasal
Elevación punta nariz	
“Saludo alérgico”	
Ronquido	Apnea del sueño
Fatiga diurna	
Ojeras	
Doble pliegue párpado inferior	

Tabla 10. Características clínicas de los niños con rinitis

8.4 Características clínicas.

La RA produce afectación a nivel nasal, además de otras áreas anatómicas como la mucosa oral, la faringe y los oídos (*Bertelsen, 2010; Garde, 2013; Izquierdo-Dominguez, 2013*).

En la RA, la obstrucción nasal es de predominio nocturno aunque en las formas más graves suele presentarse a lo largo de todo el día, se manifiesta en forma de rinolalia y dificulta el sueño. La rinorrea puede drenar por los vestíbulos nasales (rinorrea anterior), o por las coanas (rinorrea posterior), pudiendo ésta pasar desapercibida y ser diagnosticada por provocar tos, carraspeo y faringitis. En la RA, la rinorrea es serosa o acuosa (hidrorrea), mientras que en las infecciosas suele ser inicialmente serosa y adquirir un carácter mucopurulento en pocos días. En las RA los estornudos son en forma de salvas y junto con el prurito nasal son los síntomas que se presentan con mayor frecuencia durante los primeros años de vida. En las formas más evolucionadas puede presentarse además prurito ótico y palatino (*Garde, 2013*).

Existen diversos estudios que han tratado de caracterizar la RNA en la edad pediátrica. En éstos se evaluaron las características clínicas diferenciales en niños entre RA y RNA y evidenciaron que el prurito nasal, los estornudos y la conjuntivitis eran más comunes en la RA, y que los ronquidos y la sinusitis eran más frecuentes en la RNA (*Vichyanond, 2010*), siendo la congestión nasal y la rinorrea igual en ambos grupos (*Molgaard, 2007*). Los pacientes con RA presentan con mayor frecuencia asma (50%), dermatitis atópica (16,7%) (*Veskitkul, 2013*) y conjuntivitis (*Erwin, 2011*) comparado con la RNA. También los niños con RA pueden tener síntomas bronquiales más graves y persistentes que los pacientes con RNA (*Veskitkul, 2013*).

La **rinitis infecciosa** suele ser de curso agudo (tras infección viral) o crónica producida por bacterias o por hongos. Los niños pueden tener un gran número de infecciones respiratorias de vías altas en la infancia (hasta 11 por año) (*Gruber, 2008*). La presentación clínica típica es la rinorrea mucopurulenta, y siempre hay que descartar otras patologías como la hipertrofia adenoidea, anomalías anatómicas, inmunodeficiencias primarias, discinesia ciliar primaria o fibrosis quística (*Gruber, 2008*).

8.4.1 Comorbilidades

La rinitis puede acompañarse de síntomas en otros órganos tales como conjuntivitis, asma, otitis/tubaritis, dermatitis atópica y alergia a alimentos entre otros.

De los anteriormente mencionados, la conjuntivitis alérgica es la comorbilidad que más se asocia con la RA. Se caracteriza por picor intenso, hiperemia conjuntival, lagrimeo y en ocasiones edema periorbital.

Desde un punto de vista epidemiológico, la rinitis y el asma se asocian entre sí de manera muy significativa, estimándose que el 80% de los asmáticos presenta además rinitis, y que el 40% de los pacientes afectados de rinitis asocia asma (*Bousquet, 2008b*).

Así, en un estudio que incluía 8 países en Europa y Asia, el 76% de los niños tenían síntomas de RA previos al diagnóstico de asma (*Roberts, 2013*). Estudios de cohorte también han demostrado que padecer rinitis durante los primeros años de vida (5 años) era un factor predictor de padecer asma a los 13 años, con un RR de 3,82 ($p < 0,001$) con respecto a los niños que no lo padecían, y que la incidencia de aparición del asma en aquellos niños que padecían rinitis a los siete años fue de 7,20 por cada 1000 niños/año (5,91-8,76) frente a 2,27 (1,98-2,61) de los que no la padecían (*Keil, 2010*). Además, la RA puede aumentar el riesgo de hospitalizaciones por asma (*Murray, 2006*). Esto llevó a la recomendación de que en todo niño con RA debería explorarse periódicamente su función pulmonar y vigilar la posible aparición de síntomas asmáticos (*Garde, 2013*).

Así mismo, la inflamación crónica alérgica de las vías respiratorias altas puede causar hipertrofia linfoide adenoidea y amigdalar. En un estudio de caso-control de 600 escolares de 4 a 9 años se observó mayor hipertrofia adenoidea en niños con rinitis, además de un aumento significativo en el tamaño de adenoides en el periodos de polinización primaveral en niños (*Modrzynski, 2007*). Por otro lado, en pacientes con RA existe una mayor expresión de receptores FcεRI y de RNAm para IL-4, existiendo en el tejido adenoideo un cambio de clase de inmunoglobulinas a IgE (*Papatzianos, 2006*).

También existe evidencia de la relación de la RA con la patogenia de la otitis media aguda (OMA). Entre los niños alérgicos, se ha encontrado que la incidencia de OMA duplica a la de los niños no alérgicos. Además, los pacientes con RA tienen un riesgo mayor de tener disfunción tubárica, especialmente durante la infancia comparado con los niños con RNA (*Lazo-Saenz, 2005*). En un estudio realizado en 100 niños con edades comprendidas entre los 5 y 19 años con disfunción tubárica demostrada mediante timpanometría se encontró una historia familiar de alergia en el 26% y la presencia de RA en el 21% del grupo estudiado (*Sente, 2001*).

La dermatitis atópica se encuentra presente en un porcentaje elevado de pacientes con RA (Roberts G 2013).

La RA se puede asociar con alergia a alimentos, existiendo datos que indican que ésta (en forma de síndrome de alergia oral) puede estar presente en el 25% de los niños de 8 años con RA (Webber, 2010).

8.5 Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de RA en niños en edad preescolar incluye rinitis infecciosas (normalmente virales), cuerpos extraños, variaciones anatómicas incluyendo la atresia de coanas unilateral, tumores benignos como quistes dermoides, meningoencefalocele, enfermedades sistémicas como la fibrosis quística, discinosis mucociliar u obstrucción nasal inducida por hipertrofia adenoidea.

En niños mayores, traumatismos faciales (hematoma del tabique nasal, fractura de huesos nasales), tumores como el glioma y rinitis medicamentosa debido al abuso de descongestionantes tópicos (Izquierdo-Dominguez, 2013).

8.6 Rinitis alérgica local en la edad pediátrica

Los estudios hasta la actualidad realizados en niños con RAL son muy escasos.

En el estudio de Fuiano y col, se evaluó la producción local de sIgE mediante la realización de TPNE con alternaria en 36 niños de edades comprendidas entre los 4 y 18 años, realizando estos estudios en los periodos de polinización de la alternaria. Así se determinó que el 64% de los pacientes tuvieron un TPNE positivo (Fuiano, 2012). Por el contrario en otro estudio realizado en Tailandia con 25 niños con RNA de 8 a 18 años, se realizó en todos ellos un TPNE con DP, sin poder detectar ningún caso positivo (Buntarickpornpan, 2015). Finalmente, un estudio realizado en zonas de España con alta carga alérgica a gramíneas (Ciudad Real y Madrid) evidenció respuestas positivas en 37/61 (61%), siendo parte de este grupo niños menores de 14 años (Blanca-Lopez, pendiente de publicar).

En niños existen muy pocos datos disponibles sobre la historia natural de la RNA y su posible conversión a RA. En un estudio reciente realizado en niños entre 1 y 5 años diagnosticados de RNA, se reevaluó a los pacientes 3-5 años después de la primera visita. La mayoría de ellos mejoraron de los síntomas nasales y tenían

menor comorbilidad, detectándose sensibilización a aeroalérgenos en un 41% de ellos (*Veskitkul, 2013*). Sin embargo, aún no existen estudios sobre la evolución y la historia natural de los pacientes pediátricos diagnosticados de RAL.

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>País</i>	<i>Grupo de estudio</i>	<i>Edad</i>	<i>Alérgeno</i>	<i>Respuesta positiva TPNE (n, %)</i>
Fuiano y col.	2012	Italia	36 RNA (perenne)	Niños 4-18 años	Alternaria	23/36 (64%)
Buntarickporpan y col	2015	Tailandia	25 RNA (perenne)	Niños 8-18 años	DP	0/25 (0%)
Blanca-López y col	<i>In press</i>	España	61 RNA (estacional)	Adultos/niños	Phleum	37/61 (61%)

Tabla 11. Estudios sobre RAL en la edad pediátrica.

JUSTIFICACIÓN



La rinitis es una enfermedad respiratoria altamente prevalente que afecta al 20-40% de la población occidental, tanto adulta como infantil, asociándose frecuentemente a otras enfermedades como asma, sinusitis y conjuntivitis, y originando un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Por ello constituye un problema de salud a nivel mundial. Etiológicamente se divide en dos grandes grupos: rinitis alérgica (RA) y rinitis no alérgica (RNA). La RA es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por IgE, en la que la inhalación de aeroalérgenos específicos a los que el paciente se encuentra previamente sensibilizado desencadena la aparición de los síntomas característicos. Esta constituye en la actualidad la enfermedad alérgica más frecuente en las consultas de alergología pediátrica y de adultos. Su diagnóstico se basa en la presencia de una historia clínica compatible y la existencia de respuesta positiva a pruebas alérgicas intraepidérmicas y/o detección en suero de IgE específica frente a aerolígenos.

Por otro lado, en la práctica clínica habitual los pacientes con síntomas de rinitis y ausencia de atopia sistémica (pruebas cutáneas negativas y ausencia de anticuerpos IgE específicos en suero a un panel completo de aeroalérgenos), se consideraban hasta muy recientemente como RNA. Sin embargo, los estudios publicados en la última década por el grupo de investigación de enfermedades alérgicas del Hospital Regional Universitario de Málaga-IBIMA, donde se ha realizado este trabajo de investigación, han demostrado que este modelo de aproximación diagnóstica es insuficiente para determinados casos, y que es preciso realizar test diagnósticos en el órgano diana tales como el test de provocación nasal específico (TPNE). Así, más del 45% de los pacientes previamente diagnosticados de RNA presentan, tras la realización del TPNE, un nuevo fenotipo de rinitis con respuesta alérgica localizada en la mucosa nasal denominado rinitis alérgica local (RAL), término aceptado actualmente a nivel mundial. Un estudio realizado en un total de 3.680 pacientes adultos atendidos por primera vez por síntomas de rinitis sugestivos de alergia arrojó una prevalencia de RAL del 25.7% y de rinitis alérgica sistémica (RAS) del 63.1%. Estos datos indican que en la práctica clínica diaria uno de cada cuatro pacientes que consulta por síntomas nasales puede padecer RAL, siendo un hallazgo fundamental de este estudio detectar que más del 36% de los pacientes con RAL refirieron haber comenzado con los síntomas en la infancia. Además, un 11.2% de los pacientes que tenían rinitis no tuvieron respuesta a alérgenos a nivel sistémico ni local, grupo

que se denomina rinitis idiopática (RI), porcentaje muy inferior al estimado previamente, siendo su diagnóstico básicamente realizado por exclusión y para el cual no existe tratamiento específico. Sin embargo, la distinción entre estas entidades es compleja, lo que dificulta la aplicación de un tratamiento inmunoterápico apropiado y/o de evitación de la exposición al alérgeno.

En este sentido, el diagnóstico diferencial entre RAL y RI es fundamental desde el punto de vista clínico e inmunológico. La RAL es una entidad clínica bien definida que a diferencia de la RI, presenta buena respuesta a antihistamínicos orales y corticoides intranasales. Además los resultados preliminares con inmunoterapia con alérgenos (ITA) de gramíneas y ácaros han demostrado su eficacia en términos de tolerancia clínica e inmunológica en pacientes con RAL. Por ello es necesario identificar aquellas características clínicas que puedan servir a los profesionales (médico de Atención Primaria y/o Pediatra) a identificar potenciales pacientes con RAL o RI entre los sujetos con rinitis y estudio alergológico negativo. Esto finalmente permitirá realizar un estudio alergológico en profundidad donde se incluya el TPNE puesto que una caracterización fenotípica precisa contribuirá a un manejo y tratamiento más específico del paciente con rinitis.

En este sentido se han realizado avances en población adulta con estudios clínicos que han demostrado que la mayoría de los sujetos con RAL presentan un fenotipo clínico-demográfico muy similar a los pacientes con RAS con síntomas persistentes de intensidad moderada-grave, y asociación frecuente a conjuntivitis y asma bronquial que sugieren la existencia de una respuesta inmunológica centrada en la mucosa de la vía aérea respiratoria tanto superior como inferior. Sin embargo, por el momento no existen estudios realizados en población pediátrica, probablemente debido a la dificultad de la realización de TPNE en escolares y preescolares. Sin embargo, la población pediátrica constituye un grupo muy interesante de estudio, puesto que esta patología comienza en muchos casos en la infancia y afecta mayoritariamente a población joven. Por ello en este trabajo nos hemos centrado en el análisis de pacientes escolares, adolescentes y jóvenes con rinitis con un rango de edad de 10 a 20 años.

Con respecto a los mecanismos inmunológicos implicados, la RAS y la RAL se caracterizan por un patrón inflamatorio nasal tipo Th2 con incremento de eosinófilos, basófilos, mastocitos, y células T CD3⁺, y CD3⁺CD4⁺, así como por una respuesta positiva al TPNE, con liberación local de proteína catiónica del eosinófilo (PCE) y triptasa. Es de destacar que en la RAL, estudios preliminares indican que

a pesar de la ausencia de atopia sistémica, puede existir IgE alérgeno-específica en la superficie del basófilo de sujetos sensibilizados a ácaros y polen de olivo. El hecho que los sujetos con RAL tengan un test de activación de basófilos (TAB) positivo en respuesta a alérgenos, aunque en porcentaje menor a los sujetos con RA, sugiere que el basófilo podría ser la célula diana de la IgE vertida desde la mucosa nasal u otros órganos en los sujetos RAL.

Por último, recientemente se ha descrito un subtipo de RA denominada rinitis dual (RAD), en la cual existe discordancia entre la sintomatología del paciente y la sensibilización detectada mediante prueba cutánea/IgE específica, pero existiendo concordancia con el test de provocación nasal específico (TPNE). Esto indica que en estos pacientes, además de existir atopia sistémica, existe una sensibilización local a un alérgeno diferente que es la que induce la sintomatología clínica. Esto avala la necesidad de evaluar el órgano diana no solo en los pacientes con estudio alergológico negativo sino además en aquellos en los cuales los resultados positivos obtenidos en las pruebas cutáneas y/o sIgE no expliquen la sintomatología. En la actualidad se desconoce la prevalencia de la RAD y no se han realizado estudios comparativos con otros fenotipos de rinitis ni en población adulta ni pediátrica.

En ese trabajo se pretende realizar una caracterización fenotípica detallada en una población de escolares, adolescentes y jóvenes con rinitis en el que se estudiarán las características clínicas más relevantes, comorbilidades asociadas, respuesta específica sistémica y en el órgano diana a alérgenos así como caracterización de la respuesta inmunológica. Todo ello nos permitirá realizar una primera aproximación de la relevancia del problema en una franja de edad poco estudiada en nuestro medio.

OBJETIVOS



1. Realizar un estudio comparativo de las características demográficas, clínicas y comorbilidades (asma bronquial, conjuntivitis, otitis, dermatitis atópica, alergia a medicamentos, alergia a alimentos e hipersensibilidad a AINEs) de pacientes escolares, púberes y jóvenes con sintomatología de rinitis y estudio alérgico positivo (EA+) (pruebas cutáneas/IgE específica positiva) o estudio alérgico negativo (EA-) (pruebas cutáneas/IgE específica negativa).
2. Analizar la respuesta alérgica en el órgano diana mediante TPNE con diferentes alérgenos, ácaros (DP), pólenes (*Gramíneas* y *Olea europaea*) y hongos (*Alternaria*) en pacientes escolares, púberes y jóvenes con sintomatología de rinitis y EA+ (pruebas cutáneas/IgE específica positiva) o EA- (pruebas cutáneas/IgE específica negativa).
3. Realizar un estudio comparativo de las características demográficas, clínicas y comorbilidades (asma bronquial, conjuntivitis, otitis, dermatitis atópica, alergia a medicamentos, a alimentos e hipersensibilidad a AINEs) de pacientes escolares, púberes y jóvenes diagnosticados de RAS, RAL, RI y RAD.
4. Analizar la respuesta alérgica en el órgano diana mediante TPNE con diferentes alérgenos, ácaros (DP), pólenes (*Gramíneas* y *Olea europaea*) y hongos (*Alternaria*) en pacientes escolares, púberes y jóvenes diagnosticados de RAS, RAL, RI y RAD.
5. Realizar un estudio comparativo de la respuesta inmunológica en pacientes escolares, púberes y jóvenes diagnosticados de RAS, RAL, RI y RAD.a diferentes niveles:
 - i) Monitorización de la respuesta inmunológica local tras la realización del TPNE mediante la determinación de PCE, triptasa, IgE total e IgE específica en lavado nasal.
 - ii) El análisis de la respuesta inmunológica a nivel sistémico se realizará mediante la determinación de la activación de basófilos tras la estimulación *ex vivo* con alérgenos.

MÉTODOS



1 SUJETOS DE ESTUDIO

1.1 Diseño

Estudio transversal, observacional y descriptivo, con recogida de datos de los pacientes derivados a una Unidad de Alergología por síntomas de rinitis. Se compararon las características clínicas, la respuesta a alérgenos en el órgano diana y a nivel sistémico de diferentes entidades clínicas (rinitis con EA+ *versus* EA- y RAS, RAL, RAD y RI) establecidas mediante protocolos validados. Además en un subgrupo de pacientes se realizaron determinaciones de laboratorio a partir de las muestras biológicas que se generaron a nivel del órgano diana y sistémico.

1.2 Ámbito

La selección y evaluación de los pacientes incluidos se realizó en la UGC-Alergología y en la UGC-Alergia Pediátrica del Hospital Regional Universitario de Málaga durante el periodo comprendido entre enero 2012 a diciembre 2014. Este hospital es el único centro de referencia para el estudio de patologías alergológicas en toda la provincia de Málaga.

El trabajo experimental se realizó en el laboratorio de investigación de enfermedades alérgicas perteneciente al Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA).

1.3 Grupos de estudio

En este trabajo se evaluaron sujetos de 10 a 20 años de edad. A continuación se detallan las características de cada uno de los grupos estudiados.

En una **primera aproximación** los sujetos se clasificaron en:

1.3.1 Rinitis con estudio alergológico positivo

Criterios de inclusión:

- Edad: 10 – 20 años.
- Criterios clínicos de RA según estudio ARIA (del inglés *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma*; (Bousquet, 2008b), de al menos dos años de evolución.

- Pruebas alérgicas cutáneas y/o IgE sérica (CAP) positiva a al menos uno de los siguientes aeroalérgenos: ácaros (DP), pólenes (*Gramíneas* y *Olea europaea*), hongos (*Alternaria alternata*) y epitelios de animales (perro y gato).
- No haber recibido tratamiento inmunoterápico en los diez años anteriores al estudio.

1.3.2 Rinitis con estudio alergológico negativo

Criterios de inclusión:

- Edad: 10 – 20 años.
- Criterios clínicos de RA según estudio ARIA (*Bousquet, 2008b*), de al menos dos años de evolución.
- Pruebas alérgicas cutáneas e IgE sérica (CAP) negativa a una batería completa de aeroalérgenos (ver punto 2.3)

En una **segunda aproximación** los grupos se clasificaron de forma más específica tras la realización del TPNE en:

1.3.3 Rinitis alérgica sistémica (RAS):

Criterios de inclusión:

- Edad: 10 – 20 años.
- Criterios clínicos de RA según estudio ARIA (*Bousquet, 2008b*), de al menos dos años de evolución.
- Pruebas alérgicas cutáneas y/o IgE sérica (CAP) positiva a al menos uno de los siguientes aeroalérgenos: ácaros (DP), pólenes (*Gramíneas* y *Olea europaea*), hongos (*Alternaria alternata*) y epitelios de animales (perro y gato).
- No haber recibido tratamiento inmunoterápico en los diez años anteriores al estudio.
- TPNE positivo a al menos uno de los siguientes aeroalérgenos: ácaros (DP), pólenes (*Gramíneas* y *Olea europea*) y hongos (*Alternaria*) evaluado mediante rinometría acústica (RAc) y escala visual analógica (EVA) de síntomas nasales y oculares.

1.3.4 Rinitis alérgica local (RAL):

Criterios de inclusión:

- Edad: 10 – 20 años.
- Criterios clínicos de RA según estudio ARIA (*Bousquet, 2008b*), de al menos dos años de evolución.
- Pruebas alérgicas cutáneas e IgE sérica (CAP) negativas a una batería completa de aeroalergenos (ver punto 2.3)
- No haber recibido tratamiento inmunoterápico en los diez años anteriores al estudio.
- Test de provocación nasal positivo a al menos uno de los siguientes aeroalergenos: ácaros (DP), pólenes (*Gramíneas* y *Olea europaea*), hongos (*Alternaria alternata*) y epitelios de animales (perro y gato) evaluado mediante RAc y EVA de síntomas nasales y oculares.

1.3.5 Rinitis alérgica dual (RAD):

Criterios de inclusión:

- Edad: 10 – 20 años.
- Criterios clínicos de RA según estudio ARIA (*Bousquet, 2008b*), de al menos dos años de evolución.
- Pruebas alérgicas cutáneas e IgE sérica (CAP) negativas a aeroalergenos perennes y positiva a estacionales.
- No haber recibido tratamiento inmunoterápico en los diez años anteriores al estudio.
- Test de provocación nasal positivo a al menos uno de los siguientes aeroalérgenos perennes: ácaros (DP), hongos (*Alternaria*) y epitelios de animales (perro y gato) evaluado mediante RAc y EVA de síntomas nasales y oculares.

1.3.6 Rinitis idiopática (RI):

Criterios de inclusión:

- Edad: 10 – 20 años.

- Criterios clínicos de RA según estudio ARIA (*Bousquet, 2008b*), de al menos dos años de evolución.
- Pruebas alérgicas cutáneas e IgE sérica (CAP) negativas a una batería completa de aeroalérgenos (*ver punto 2.3*)
- No haber recibido tratamiento inmunoterápico en los diez años anteriores al estudio.
- Test de provocación nasal negativo a todos los siguientes aeroalérgenos: ácaros (*DP*), pólenes (*Gramíneas* y *Olea europaea*), hongos (*Alternaria*) y epitelios de animales (perro y gato) evaluado mediante RAc y EVA de síntomas nasales y oculares.

Además para los estudios inmunológicos se incluyó un grupo control:

1.3.7 Grupo control (GC):

Criterios de inclusión:

- Edad: 10 – 20 años.
- Sujetos asintomáticos
- Pruebas alérgicas cutáneas e IgE sérica (CAP) negativas a una batería completa de aeroalérgenos (*ver punto 2.3*)

Los criterios de exclusión se describen a continuación.

Criterios de exclusión para todos los grupos:

- Mujeres en periodo de gestación o lactancia.
- Padecer algún otro trastorno inmunológico, endocrinológico u oncológico.
- Rinosinusitis crónica o poliposis nasal diagnosticado mediante TAC.
- Infección respiratoria en las cuatro semanas previas al estudio.
- Leucocitosis en el hemograma.
- Haber recibido tratamiento con antihistamínicos sistémicos o corticoides tópicos nasales en las dos semanas previas al estudio.

- Haber recibido tratamiento con corticoides sistémicos en los tres meses anteriores al estudio.
- Haber recibido tratamiento con fármacos inductores de rinitis en los tres meses anteriores al estudio: aspirina, AINEs, β -bloqueantes sistémicos o tópicos, neurolépticos y estimuladores del SNC, antagonistas α -adrenérgicos, vasoconstrictores nasales y anticonceptivos orales.
- Incapacidad del paciente para la correcta realización del TPNE, rinometría acústica y/o VAS de síntomas nasales y oculares.

En los grupos RAS y RAL los estudios de laboratorio se realizaron en un subgrupo de 15 pacientes escogidos al azar.

1.4 Normas éticas

Los estudios se realizaron respetando los principios de la Declaración de Helsinki (Brasil, 2013), de la Asociación Médica Mundial, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a derechos humanos y biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma humano y derechos humanos, y las directrices de la ICH sobre BPC CPMP/ICH/135/95.

El estudio fue aprobado por el CEI provincial de Málaga. Se obtuvo el Consentimiento Informado de todos los sujetos participantes en el estudio, así como de los padres/tutores legales de aquellos pacientes menores de 16 años, una vez que se les explicó el mismo y tuvieron la oportunidad de realizar preguntas.

Las muestras y datos clínicos fueron almacenados y custodiados con las garantías de calidad, trazabilidad y confidencialidad que exige la legislación nacional (Ley de Investigación Biomédica 14/2007, RD 1716/2011, LOPD 15/1999) en el Biobanco de IBIMA, tras firma del consentimiento específico de biobanco.

2 MÉTODOS “IN VIVO”

2.1 Historia clínica

Se realizó una historia clínica alergológica completa y un cuestionario recogiendo los siguientes datos demográficos y clínicos: edad, sexo, antecedentes personales, antecedentes familiares de atopia, hábito tabáquico,

mascotas en domicilio, hábitat (urbano o rural), edad de comienzo de los síntomas, años de evolución, comorbilidad (conjuntivitis, asma, otitis, dermatitis atópica, alergia a medicamentos, alergia alimentaria, hipersensibilidad a AINEs), meses con empeoramiento de los síntomas, síntoma principal de la rinitis (prurito, obstrucción, rinorrea, estornudos), evolución, factores desencadenantes (polvo, polen, animales, factores irritantes, temperatura).

CUESTIONARIO

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

FECHA: _____ DIAGNÓSTICO: _____

Edad: años	Sexo:	<input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer
Domicilio:	<input type="checkbox"/> Campo <input type="checkbox"/> Ciudad	Fumador:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Exfumador <input type="checkbox"/> Fumador
Vivienda:	<input type="checkbox"/> Casa mata <input type="checkbox"/> Piso (planta baja) <input type="checkbox"/> Piso (alto)	Tipo de Síntomas:	<input type="checkbox"/> Nasales <input type="checkbox"/> Oculares <input type="checkbox"/> Asma bronquial
Mascota	Si <input type="checkbox"/> Indicar cual..... No <input type="checkbox"/>		
Años con síntomas	Nasales: []; Oculares: []; Bronquiales: []		
Antecedentes personales			
Antecedentes familiares alergia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Alergia alimentos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Alergia medicamentos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Alergia AINE	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Asma	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Conjuntivitis	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Dermatitis Atópica	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Otitis	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		

DURACION DE LOS SÍNTOMAS:

Días consecutivos en una semana	Semanas consecutivas en un año
<input type="checkbox"/> Menos de 4 días a la semana	<input type="checkbox"/> Menos de 4 semanas consecutivas al año
<input type="checkbox"/> 4 o más días a la semana	<input type="checkbox"/> 4 o más semanas consecutivas al año

FACTORES DESENCADENANTES (puede marcar más de uno):

<input type="checkbox"/> Polvo doméstico	<input type="checkbox"/> Estrés emocional (discusiones, disgustos, problemas familiares/laborales...)
<input type="checkbox"/> Animales. Indicar cuales: _____	<input type="checkbox"/> Ejercicio físico
<input type="checkbox"/> Plantas, árboles, campo	<input type="checkbox"/> Aire frío
<input type="checkbox"/> Sitios cerrados con humedad en paredes	<input type="checkbox"/> Días de viento
<input type="checkbox"/> Olores fuertes o irritantes (humo de tabaco/perfumes/insecticidas...)	<input type="checkbox"/> Días de lluvia
<input type="checkbox"/> Cambios bruscos de temperatura (entrar a una habitación, levantarse por las mañanas, salir a la calle)	<input type="checkbox"/> Otro. _____

MESES CON SÍNTOMAS

<input type="checkbox"/> Enero	<input type="checkbox"/> Mayo	<input type="checkbox"/> Septiembre
<input type="checkbox"/> Febrero	<input type="checkbox"/> Junio	<input type="checkbox"/> Octubre
<input type="checkbox"/> Marzo	<input type="checkbox"/> Julio	<input type="checkbox"/> Noviembre
<input type="checkbox"/> Abril	<input type="checkbox"/> Agosto	<input type="checkbox"/> Diciembre

EVOLUCIÓN (En los últimos 2 años usted diría que se encuentra, con respecto a su rinitis/asma):

- ☐ Mejor
☐ Igual
☐ Peor

GRAVEDAD

- ☐ Afectación del sueño
☐ Incapacidad para realizar actividades escolares o de trabajo

- ☐ Afectación de la vida diaria como ocio y deportes
☐ Presencia de síntomas muy molestos

SÍNTOMA PRINCIPAL RINITIS:

- ☐ Prurito
☐ Estornudos
☐ Rinorrea
☐ Obstrucción

La rinitis se categorizó atendiendo a:

a) *Gravedad*: según la clasificación ARIA modificada (Valero, 2007) se evalúa la gravedad de la rinitis y la repercusión sobre la calidad de vida, teniendo en cuenta cuatro puntos: afectación del sueño, incapacidad para realizar actividades diarias de trabajo y/o estudio, o de la vida diaria como ocio y deportes, y presencia de síntomas muy molestos. La ausencia de estos puntos define la enfermedad como leve, la presencia de 1-3 es moderada y de 4 puntos afectados es grave.

b) *Frecuencia de los síntomas*: según la ARIA (Bousquet, 2008c) en

- “Rinitis Intermitente” significa que los síntomas están presentes menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas
- “Rinitis Persistente” significa que los síntomas están presentes más de 4 días a la semana y más de 4 semanas

c) *Periodicidad (estacional o perenne)* de la rinitis, si afecta a meses primaverales o durante todo el año.

	Intermitente	Persistente
	≤ 4 semanas de duración o ≤ 4 días / semana	>4 semanas y > 4 días / semana
Leve	Ningún ítem afectado	Ningún ítem afectado
Moderada	Entre 1 y 3 ítems afectados	Entre 1 y 3 ítems afectados
Grave	4 ítems afectados	4 ítems afectados

2.2 Exploración nasal

La exploración nasal se realizó mediante inspección y palpación nasofacial y rinoscopia anterior utilizando fuente de luz y espéculo nasal de Killian.

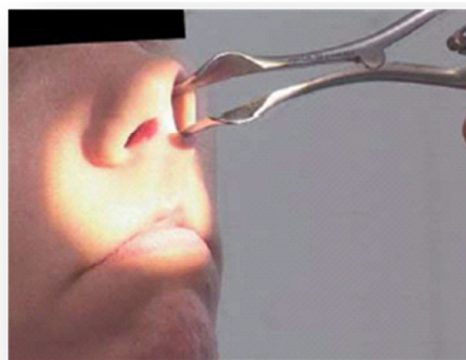


Figura 22. Rinoscopia anterior utilizando un espéculo de Killian

2.3 Pruebas intraepidérmicas con aeroalergenos

Las pruebas intraepidérmicas (prick test) se realizaron según las normas de la EAACI (Bousquet, 2012).

Material

- Extractos estandarizados en unidades biológicas de laboratorios ALK-Abelló (Laboratorios ALK-Abelló, Madrid, España) (Tabla 12).

Grupo	Nombre	Nombre comun
Pólenes	<i>Phleum pratense</i>	Hierba timotea (Gramínea)
	<i>Lolium perenne</i>	Ballico (Gramínea)
	<i>Cupressus arizónica</i>	Ciprés
	<i>Plátanus acerifolia</i>	Plátano de sombra
	<i>Olea europaea</i>	Olivo
	<i>Chenopodium album</i>	Cenizo
	<i>Plantago lanceolata</i>	Llantén
	<i>Artemisia vulgaris</i>	Artemisia
	<i>Parietaria judaica</i>	Parietaria
	<i>Salsola Kali</i>	Salsola
Ácaros	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	
	<i>Lepidoglyphus destructor</i>	
Hongos	<i>Alternaria alternata</i>	Alternaria
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergillus
Látex	<i>Hevea Brasilensis</i>	Látex
Epitelios	<i>Canis familiaris</i>	perro
	<i>Felis domesticus</i>	gato

Tabla 12. Panel de alérgenos utilizado en las pruebas intraepidérmicas

- Gel hidroalcohólico.
- Clorhexidina al 2%.
- Gasas.
- Bolígrafo dermatográfico.
- Lancetas de punta corta (1 mm), tipo puntura.
- Control negativo suero glicerosalino al 50% (diluyente presente en todos los extractos).
- Control positivo: clorhidrato de histamina a 10 mg/ml.
- Papel secante.
- Esparadrapo transparente microperforado (50mm x 10mm)
- Corticoides tópicos.

Procedimiento:

Los pacientes y los padres/tutores legales en caso de menores fueron informados de la necesidad de retirar los antihistamínicos al menos 8 días antes de la realización de la prueba. Para la realización de las pruebas se aplicó una gota de la solución del alérgeno en la cara volar del antebrazo realizando un pequeño pinchazo en la epidermis con una lanceta a través de la gota. A los 15-20 minutos se realizó la lectura.

Criterio de evaluación:

Se consideró como resultado positivo la aparición de un habón y eritema de un tamaño similar o mayor al del control positivo realizado con histamina a una concentración de 10 mg/ml y con respuesta negativa al control salino.

2.4 Test de Provocación Nasal Específica (TPNE) con alérgeno:

Se realizó siguiendo los métodos de Rondón y col (*Rondon, 2007*) utilizando dos métodos diferentes:

- TPNE con múltiples alérgenos (TPNE-M) como primera aproximación diagnóstica en los pacientes con EA-.
- TPNE con un solo alérgeno o simple (TPNE-S) en pacientes con EA+.el

La respuesta al alérgeno se valoró mediante dos criterios:

- Criterio objetivo: rinometría acústica (RAc)
- Criterio subjetivo: escala visual analógica (EVA)

2.4.1 Rinometría acústica (RAc):

La RAc es una técnica mediante la cual se valora la geometría de las fosas nasales basándose en la reflexión de una onda acústica en la mucosa nasal. Los resultados obtenidos se visualizan en una gráfica donde aparecen las áreas en función de la distancia a las narinas, obteniéndose una información tridimensional, valores de áreas transversales y volúmenes a cualquier distancia seleccionada. No precisa de flujo nasal, por lo que puede ser realizada en fosas nasales muy obstruidas y se caracteriza por tener un coeficiente de variación muy bajo

(Zweiman, 1997; Ganslmayer, 1999), razones por la que ha sido elegida para valorar la respuesta al TPNE en este trabajo.

Material:

- Adaptadores nasales de varios tamaños para fosa derecha e izquierda

Equipamiento:

- SRE 2000 rhinometer (Rhinometrics, Lynge, Denmark)
- Ordenador

Procedimiento:

La prueba se realizó siguiendo las recomendaciones del Comité de estandarización de RAc (Hilberg, 2000). Brevemente, se sella la fosa nasal a estudiar, el rinómetro emite una onda acústica que se propaga por el tubo conductor, pasa al micrófono y entra en la cavidad nasal a través de una pieza nasal. Los resultados se visualizan en una gráfica donde aparecen las áreas en función de la distancia de las narinas.



Figura 23. Equipo de rinometría acústica: Rinómetro SRE 2000 rhinometer y ordenador

Criterios de evaluación:

El parámetro utilizado para medir la respuesta al TPNE con alérgeno fue el volumen medio de los 2 a los 6 cm (VOL 2-6 cm) zona correspondiente al cornete inferior, donde los cambios inflamatorios son más patentes.

2.4.2 Escala visual analógica (EVA).

La intensidad de los síntomas nasales y oculares en situación nasal y tras el TPNE con alérgenos fue recogida por los pacientes mediante EVA de 100mm para cada uno de los síntomas evaluados (prurito nasal, estornudos, rinorrea anterior y obstrucción nasal) marcando una línea vertical sobre el EVA. El extremo izquierdo de la línea representa la ausencia total del síntoma (0 mm), y el extremo derecho la máxima intensidad del síntoma (100 mm), obteniéndose un EVA-TPNE total con un rango de 0-400mm (*Rondon, 2007*).

TPNE – VALORACIÓN SÍNTOMAS NASALES

Nombre: _____

Fecha: _____

0= no síntomas**100= peor imposible**❖ **Estornudos**

|_____|
0 100 mm

❖ **Picor nasal**

|_____|
0 100 mm

❖ **Mucosidad anterior**

|_____|
0 100 mm

❖ **Obstrucción /Bloqueo nasal**

|_____|
0 100 mm

EVA TOTAL (0-400 mm): _____

2.4.3 TPNE-M

Material:

- Rinómetro calibrado.
- Piezas nasales.
- Gafas protectoras.
- Batas un solo uso.
- Suero fisiológico.
- Vasos de plástico.
- Jeringas 10 ml.
- Tubos con tapa de 10 ml.
- Pipeta.
- Puntas de pipeta.
- Servilletas.
- Guantes de látex y vinilo.
- Alérgenos liofilizados: extractos para test de provocación nasal estandarizados en unidades biológicas (Laboratorios ALK-Abelló).

Normas de evitación previas al test:

Los sujetos y los padres/tutores legales en el caso de menores fueron informados de que los pacientes debían evitar tomar antes de la prueba los siguientes medicamentos: antihistamínicos orales o corticoides tópicos nasales (2 semanas), descongestionantes nasales (una semana antes), antihistamínicos tópicos nasales (4 días antes) y corticoides sistémicos (3 meses antes). Así mismo se les informó de que 48 horas antes de la prueba no debían fumar ni consumir alcohol. Se desaconsejó su realización en las 4 semanas posteriores a una infección de las vías respiratorias.

Procedimiento:

El TPNE-M consiste en la aplicación de diferentes alérgenos de forma secuencial en una única sesión. En este estudio se utilizó el protocolo publicado por Rondón y cols (*Rondon, 2011b*) en el cual se utilizan 4 alérgenos, comenzando con el que tiene menor probabilidad de ser el causante de los síntomas del paciente. Si el paciente tenía contacto con mascotas en el domicilio se añadió un quinto alérgeno que fue el epitelio del animal que el paciente tenía en casa.

Se utilizaron los siguientes alérgenos:

- *Olea europea*: Ole e1 a 6 µg/ml, Labs. ALK Abelló, Madrid, España.
- Mezcla de gramíneas: Phl p5 a 1 µg/ml, Labs. ALK Abelló, Madrid, España.
- *Alternaria alternata*: Alt a 1 a 2.5 µg/ml, Labs. ALK Abelló, Madrid, España.
- *Dermatophagoides pteronyssinus*: Der p 1 a 4 µg/ml y Der p 2 a 2 µg/ml, Labs. ALK Abelló, Madrid, España.
- Epitelio de perro o gato: concentración 30 HEP/ml, Labs. Leti, Madrid.

El orden de los alérgenos depende de la periodicidad de los síntomas comenzando con el menos probable:

- Estacionales: alternaria, DP, olivo y gramíneas.
- Perennes: gramíneas, olivo, alternaria y DP.

Los TPNE-M se realizaron en fase asintomática durante los meses de julio a septiembre. La habitación donde se realizó la prueba se mantuvo a una temperatura y humedad constante, entre 20-22°C y 40-60% de humedad, estando el paciente en reposo, sin haber fumado previamente y evitando el ejercicio físico intenso y brusco durante la realización de la prueba (Melillo, 1997). Previo a la realización del TPNE se recogió la sintomatología del paciente mediante EVA basal y el grado de obstrucción nasal se evaluó mediante RAc basal.

La prueba comenzó con la instilación nasal de diluyente (CINa 0,9%) mediante spray nasal calibrado, seguido a los 20 minutos de una RAc y un lavado nasal usando la técnica de Naclerio (LN-N). Estos valores se consideraron como RAc y LN-N de referencia. Si se objetivó hiperreactividad nasal (incremento sobre el basal mayor o igual al 20% en el EVA y/o disminución mayor o igual al 20% en el VOL 2-6) la prueba se consideró no válida y se repitió una semana después. En caso contrario se comenzó la aplicación del primer alérgeno (reconstituido el mismo día de la prueba para asegurar la máxima reproducibilidad) mediante micropipeta a dosis de 100µL por fosa nasal en el cornete inferior. Se realizó valoración de la respuesta a los 15 minutos, si esta fue negativa, se aplicó el segundo alérgeno y se volvió a realizar la valoración a los 15 minutos, y así sucesivamente hasta que la prueba fuese positiva o se aplicase todos los alérgenos del protocolo.

A continuación se expone el algoritmo que se siguió en el estudio (Figura 24).

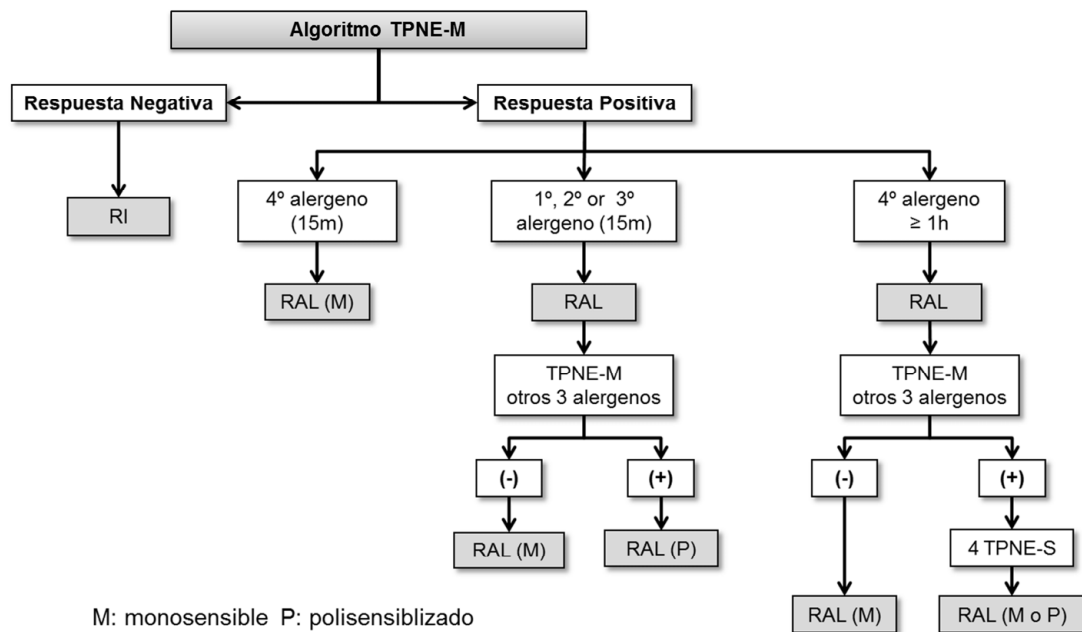


Figura 24. Algoritmo TPNE-M (Adaptado de (Rondon, 2011b))

En el caso de que la respuesta a todos los alérgenos fuese negativa, se clasificó al paciente como RI. Si existió una respuesta positiva a alguno de los alérgenos, se clasificó al paciente como RAL. En este caso, el algoritmo diagnóstico fue el siguiente:

- respuesta positiva inmediata al 4º alérgeno (15 minutos): se consideró RAL por el último alérgeno.

- respuesta positiva inmediata al 1º, 2º o 3º alérgenos (15 minutos): se consideró RAL, realizándose posteriormente TPNE-S con los tres alérgenos para determinar cuál de ellos produjo los síntomas.

- respuesta positiva tardía al 4º alérgeno (60 minutos): se consideró RAL, realizándose posteriormente TPNE-S con todos los alérgenos para determinar cuál de ellos produjo los síntomas.

Valoración de la respuesta: La valoración de la respuesta al TPNE se realizó mediante EVA total de síntomas nasales y grado de obstrucción nasal mediante RAc realizada cada 15 minutos, antes de la administración de cada alérgeno durante la realización del TPNE y tras 1 hora de la finalización del mismo, para valorar la aparición de respuestas positivas inmediatas (0-60 minutos desde la última dosis administrada), tardías (> 60 minutos tras la última dosis), o duales

(inmediata y tardía). Los síntomas valorados para la realización del TPNE fueron: prurito nasal, estornudos, rinorrea, y obstrucción nasal; obteniéndose un EVA-TPNE total con un rango de 0-400 mm.

Criterios de positividad del test:

El TPNE se consideró positivo cuando el paciente presentaba un incremento igual o mayor al 30% en el EVA-TPNE total y/o una disminución del VOL2-6 superior al 30% en la RAc de referencia.

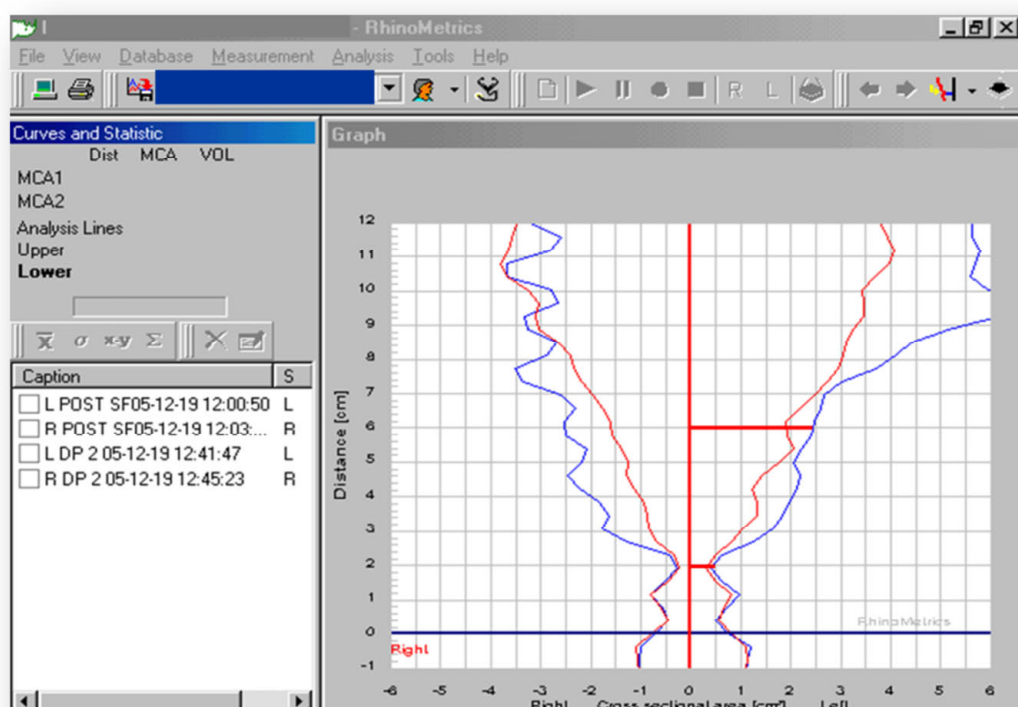


Figura 25. Valoración del TPN con alérgeno mediante rinometría acústica. Las líneas azules representan la gráfica de referencia realizada tras la instilación de suero fisiológico, y las líneas rojas tras la gráfica tras la instilación del alérgeno.

2.4.4 TPNE-S

El TPNE-S con un único alérgeno se realizó en todos aquellos pacientes con el estudio alergológico positivo. El material, procedimiento, valoración de la respuesta y criterios de positividad del test fueron idénticos a los referidos en el apartado de TPNE-M.

3 MÉTODOS “EX VIVO”

3.1 Obtención de muestras biológicas

3.1.1 *Obtención y procesamiento de sangre periférica*

Las muestras sanguíneas utilizadas en el estudio se obtuvieron por venopunción.

Material:

- Tubos con gelatina, y tubos con heparina.
- Solución hidroalcohólica.
- Algodón.
- Jeringas de extracción.
- Cámaras de vacío.
- Camilla.
- Banda elástica.

Equipamiento:

- Centrífuga Megafuge 1.0R (Heraeus Instruments, Kendro laboratories)

Procedimiento:

Las muestras se recogieron en tubo con gelatina, manteniéndolas a temperatura ambiente y procesándolas durante la hora siguiente a la extracción mediante centrifugación durante 5 minutos a 2000 g. Una vez obtenido el suero, éste se congeló inmediatamente para su conservación a -20°C. Las muestras para el TAB se obtuvieron en tubos con heparina lítica y procesaron según metodología referida en punto 3.5.

3.1.2 *Obtención y procesamiento de muestras de Lavado Nasal*

Material:

- Jeringas de 10 cc.
- Suero NaCl 0,9%.
- Tubos desechables de poliestireno de 12 ml.
- Vasos desechable estéril.

Equipamiento:

- Centrífuga Megafuge 1.0R (Heraeus Instruments, Kendro laboratories).

Procedimiento:

Se realizó siguiendo el método de Naclerio (*Belda, 2001*) con el sujeto sentado con hiperextensión cervical y con cierre del paladar. Se instilaron 5 ml de suero salino isotónico NaCl 0,9% mediante jeringa en una fosa nasal. A los 10 segundos el líquido se recuperó tras flexionar la cabeza y hacer una exhalación nasal en un vaso desechable estéril desde donde se pasó a un tubo de 12 ml.

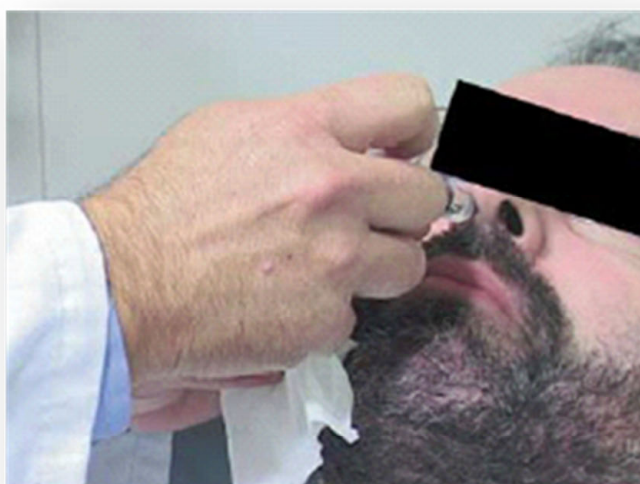


Figura 26. Lavado nasal. Método de Naclerio. Instilación de suero fisiológico con el paciente en hiperextensión cervical

Los tubos de 12 ml conteniendo las muestras de lavado nasal se centrifugaron a 2000 rpm (1000xg), durante 7 minutos, obteniendo una fase líquida superior o sobrenadante que se congeló a -20°C hasta su posterior uso.

3.2 Cuantificación de IgE total mediante fluoroenzimoinmunoensayo en suero y lavado nasal (Ensayo UniCAP, Thermofisher).

Material:

- IgE Total UniCAP.
- Calibradores IgE Total UniCAP.
- Curva control IgE Total UniCAP.
- IgE específica UniCAP.
- Conjugado IgE específica UniCAP.
- Calibradores IgE específica UniCAP.

Métodos

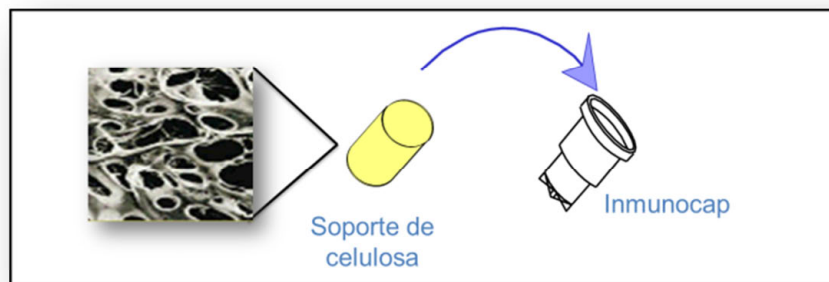
- Curva control IgE específica UniCAP.
- Sistema de revelado UniCAP.
- Solución de lavado (UniCAP/Pharmacia CAP system).
- Calibrador del fluorímetro (UniCAP FluoroC).

Equipamiento:

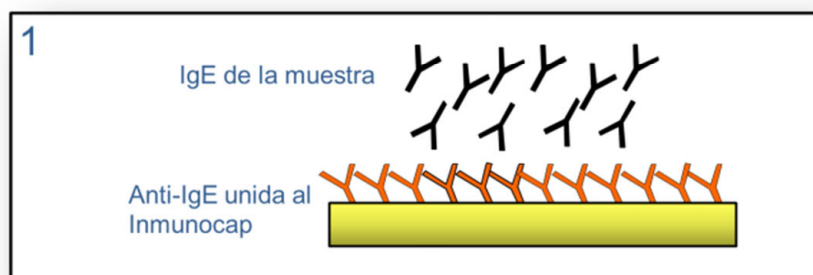
- Equipo UniCAP 100 (Thermofisher).

Procedimiento:

Para medir los niveles de IgE Total circulante en las muestras de suero y sobrenadante de lavado nasal, utilizamos el ensayo UniCAP siguiendo las indicaciones del fabricante. Este ensayo se realizó con el aparato UniCAP 100. El método consiste en un fluoroenzimoinmunoensayo en fase sólida donde un primer anticuerpo frente a la fracción constante (Fc) de la IgE está covalentemente unido a un soporte polimérico de celulosa activado, denominado inmunoCAP.

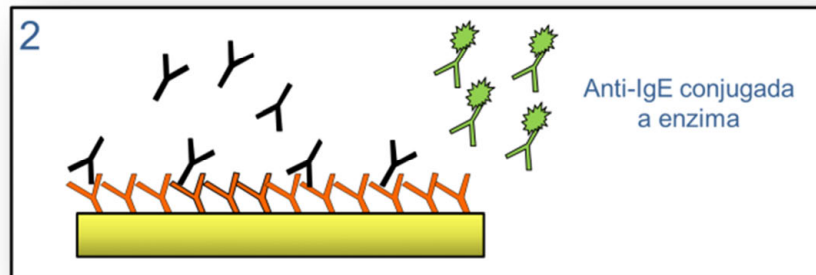


1. Los inmunoCap se incuban con el suero o el sobrenadante del lavado nasal del paciente, de manera que la IgE presente en el mismo se une a los anticuerpos anti-IgE y se forma un primer complejo.

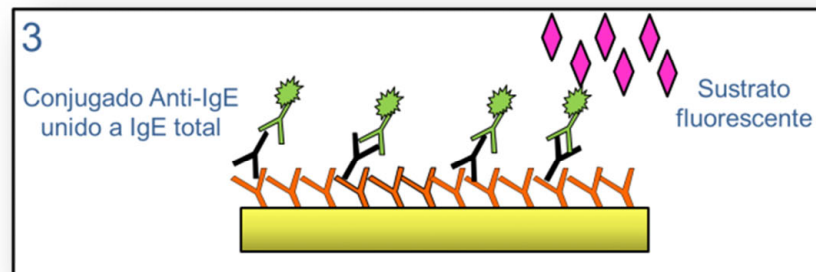


2. Tras un lavado, se añade un segundo anticuerpo anti-IgE marcado con una enzima, la β -galactosidasa, formando un nuevo complejo. Después de la

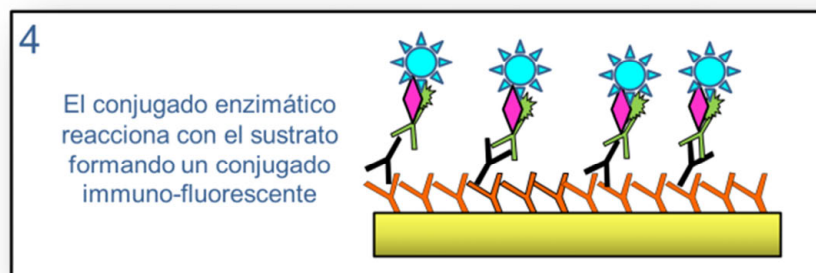
incubación se realiza otro lavado para eliminar el exceso de anticuerpo secundario no unido.



3. El complejo final es posteriormente incubado con una solución de desarrollo que contiene el sustrato específico del enzima.



4. Después de parar la reacción se mide la fluorescencia del eluido.



Criterios de evaluación:

La fluorescencia emitida es directamente proporcional a la concentración de IgE presente en la muestra. Medidas altas en la respuesta corresponden a valores altos de IgE total en el suero o el sobrenadante del lavado nasal de la muestra. Para evaluar los resultados, las medidas de respuesta se transformaron en

concentraciones utilizando la curva patrón que se realiza con un estándar de concentraciones conocidas. Los resultados se expresaron en KU/L. Los valores superiores a 100 KU/L se consideran elevados.

3.3 Cuantificación de IgE específica mediante fluoroenzaimunoensayo en suero y lavado nasal (Ensayo UniCAP, Thermofisher).

Material y equipamiento:

- Idéntico al punto 3.2.
- InmunoCAP de alérgenos.

Procedimiento:

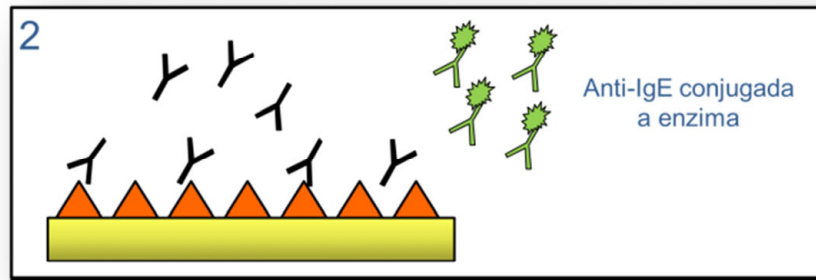
Para medir los niveles de sIgE circulante a alérgenos en las muestras de suero y sobrenadante del lavado nasal, utilizamos también el ensayo UniCAP. La metodología es bastante similar a la descrita en el apartado anterior para medir la IgE total, con la única diferencia que en este caso todos los alérgenos que se han incluido en el estudio están unidos covalentemente al ImmunoCAP.

Los alérgenos estudiados en suero fueron los mismos utilizados en las pruebas cutáneas (Tabla 12) y en el sobrenadante del lavado nasal fueron pólenes (*Gramíneas*, *Olea europaea*), ácaros del polvo doméstico (DP) y alternaria.

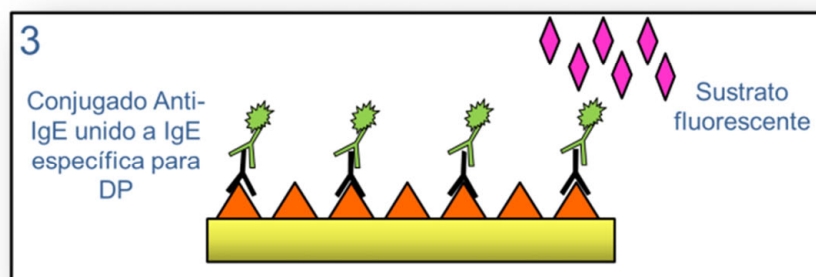
1. Los inmunoCap se incuban con el suero o el sobrenadante del lavado nasal, la IgE específica al alérgeno presente en el mismo se une a su antígeno específico y se forma un primer complejo.



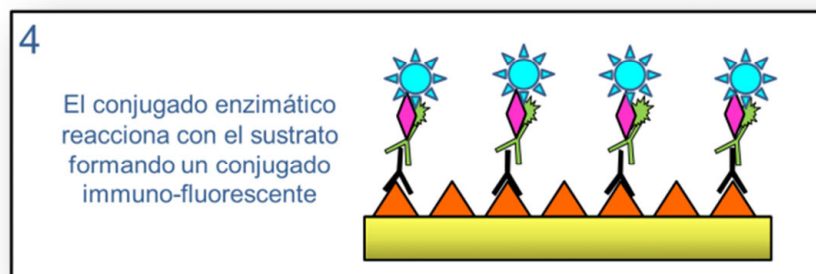
2. Después de un primer lavado la IgE no específica es eliminada, añadimos un anticuerpo anti-IgE marcado con una enzima formando un complejo. Después de la incubación el enzima anti-IgE no unido es eliminado mediante otro lavado.



3. El complejo final es posteriormente incubado con la solución de desarrollo que contiene el sustrato de la β -galactosidasa.



4. Después de parar la reacción se mide la fluorescencia del eluido.



Criterios de evaluación:

Medidas altas en la respuesta correspondieron a valores altos de sIgE en el suero o sobrenadante del lavado nasal. Para evaluar los resultados, las unidades de respuesta se transforman en concentraciones utilizando la curva de calibración. Se consideraron positivos los resultados > 0.35 kU/L (ver Tabla 13).

IgE específica (kU/L)	Clase
< 0.35	0
0.35 - 0.70	1
0.70 - 3.5	2
3.5 - 17	3
15 - 50	4
50 - 100	5
> 100	6

Tabla 13. Clasificación según la concentración de IgE específica.

3.4 Cuantificación de los niveles de PCE y Triptasa en suero y lavado nasal mediante fluoroenzimoinmunoensayo (Ensayo UniCAP, Thermofisher).

Para medir los niveles de PCE y triptasa en las muestras de suero y sobrenadante del lavado nasal, utilizamos también el ensayo UniCAP. La metodología es similar a la descrita en el apartado anterior para medir la IgE total.

3.5 Test de activación de basófilos (TAB):

Con este test se determina la presencia de IgE específica a los diferentes alérgenos unida a la superficie de los basófilos. En este test tras la incubación de las células con los alérgenos se determina la activación de los basófilos mediante el aumento de la expresión de CD63, en caso de producirse la degranulación.

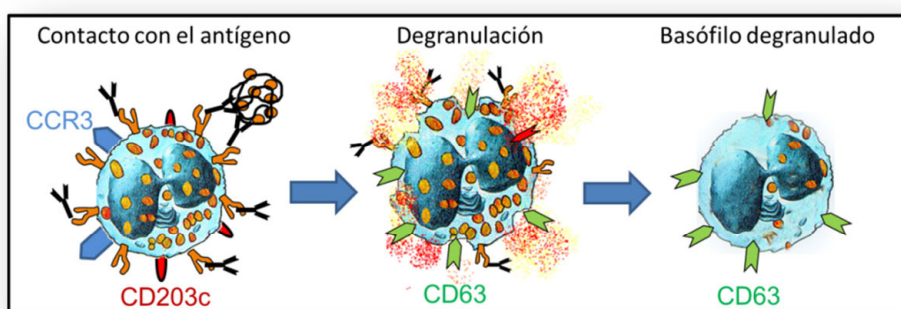


Figura 27. Fundamentos del test de activación de basófilos.

Material:

- Tubos poliestireno de 5 mL (BD Falcon TM; Becton Dickinson Erembodegem-Dorp 86, Erembodegem, Belgium).
- Solución de Estimulación complementada con rhIL3 (R&D system, Minneapolis MN, EEUU).

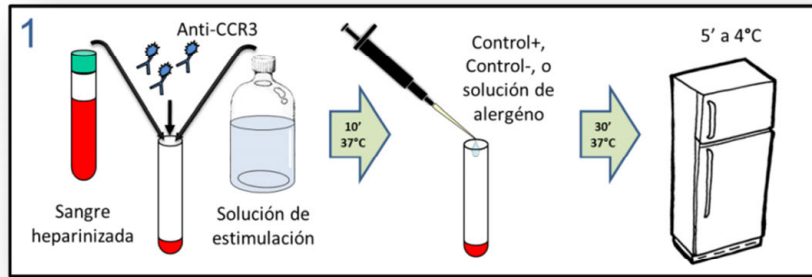
- Solución de Lisis: BD FACS Lysing solution (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EEUU).
- Solución de lavado: Tampón fosfato salino (PBS 1X)–Tween 20 al 0.1% (p/v).
- Control positivo de mecanismo no IgE mediado: fMLP (chemotactic peptide N-Formyl-Met- Leu-Phe) (Orpegen Pharma, fMLP stock Solution).
- Control positivo de mecanismo IgE mediado: Anti human IgE (BD Pharmigen).
- Anticuerpo monoclonal Anti-Human CCR3-APC (APC=allophycocyanina) (Biolegend).
- Anticuerpo monoclonal Anti-Human CD123c-PE (PE=ficoeritrina) (Biolegend).
- Anticuerpo monoclonal CD63-FITC (FITC=fluoresceína) (Biolegend).
- Extracto completo de DP.y extracto completo de polen de olivo (ALK-Abelló, Dinamarca).

Equipamiento:

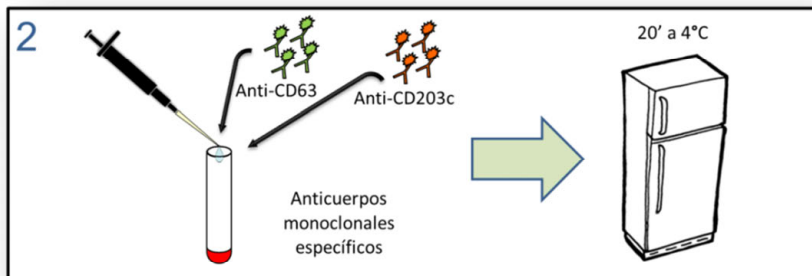
- Citómetro de Flujo, FACScalibur (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EEUU).
- Baño de agua para incubación a 37°C (P-Selecta Unitronic-OR).
- Centrifuga.
- Refrigerador.
- Cámara oscura.

Procedimiento:

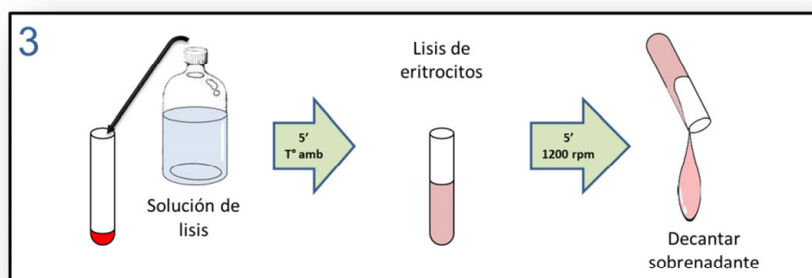
1. Degranulación: Se añadieron 100 µl de sangre heparinizada y 20 µl de solución de estimulación + 1.5µl de anticuerpo anti-CCR3-APC por muestra que se incubaron durante 10 minutos en agitación a 37°C en un baño de agua. Tras esto, se añadieron 100µl de solución de lavado al tubo de control negativo, 100 µl de anti IgE humana o fmlp a los tubos de control positivo y 100 µl del alergen a las concentraciones de 1µg/ml, 0.1µg/ml y 0.01µg/ml. Estas concentraciones fueron elegidas mediante curvas dosis-respuesta y estudios de citotoxicidad. Las muestras fueron incubadas durante 30 minutos a 37°C en agitación. La degranulación se detuvo mediante la incubación de las muestras a 4°C durante 5 minutos.



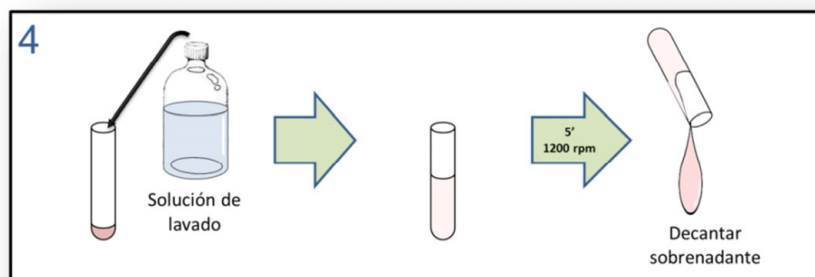
2. Marcaje: las células fueron marcadas con 1.5 μ l de anticuerpo monoclonal anti-CD123c PE y CD63 FITC para caracterizar los basófilos y su activación respectivamente. Después de 20 minutos a 4°C en la oscuridad.



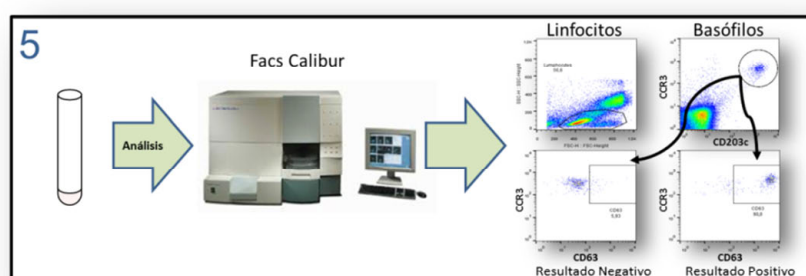
3. Lisis: se lisaron los glóbulos rojos añadiendo 2 ml de solución de lisis e incubando 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se centrifugaron las muestras durante 5 minutos a 1200 rpm y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.



4. Lavado: Las muestras se lavaron con 3 ml de solución de lavado, se centrifugaron durante 5 minutos a 1200 rpm y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.



5. Análisis: Tras los lavados, las células fueron analizadas en un citómetro de flujo FACSCalibur (BD Bioscience), obteniéndose al menos 500 basófilos por muestra. Los resultados se analizaron mediante el programa CellQuest (BD Bioscience). Los basófilos fueron seleccionados como aquellas células CCR3+CD203c+ dentro de la nube de linfocitos. La activación se determinó mediante la expresión del marcador CD63.



Los resultados fueron considerados positivos cuando el índice de estimulación (IE), calculado como el ratio entre el porcentaje de basófilos degranulados con el alérgeno y el control negativo, fue superior a 2, en al menos una de las concentraciones de alérgeno.

4 VARIABLES Y ANALISIS ESTADISTICO

4.1 Variables:

a) *Variable principal*: Tipo de rinitis (en objetivo 1 y 2 será EA+ y EA-, en objetivo 3 al 5 será RAS, RAL, RAD y RI).

b) *Variables secundarias*: Género, edad, hábitat, mascota, antecedentes familiares de atopia, hábito tabáquico, edad de inicio de la rinitis, síntomas nasales, duración de los síntomas, distribución anual, gravedad, frecuencia, periodicidad, evolución de los síntomas, factores desencadenantes, comorbilidades, pruebas cutáneas,

TPNE, determinaciones en lavado nasal (IgE total, IgE específica, PCE, triptasa), y TAB.

4.2 Análisis Estadístico:

Todos los datos demográficos, clínicos e inmunológicos fueron recogidos en una base de datos. Los valores de las variables continuas se expresaron en medianas y rango intercuartílico (RInt) o medias y desviación estándar en función de criterios de normalidad de su distribución. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas.

Se comenzó realizando un análisis bivalente: Para analizar las diferencias entre variables cuantitativas continuas en dos grupos independientes (EA+/EA-) se aplicó la prueba T de Student para dos muestras independientes en el caso de que se pueda aceptar la condición de normalidad de las variables en cada uno de los grupos, comprobado mediante el test de Shapiro-Wilk. En caso de que no se pudiera aceptar la normalidad se aplicó la correspondiente prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para analizar las diferencias entre variables cuantitativas continuas en diferentes grupos independientes (RAS; RAL; RAD; RI) se comprobaron las condiciones de homocedasticidad (a través del Test de Levene) y normalidad (Test de Shapiro-Wilk). En el caso de no cumplimiento de las condiciones se aplicó el test no paramétrico de Kruskal Wallis y en caso de rechazar la hipótesis de igualdad, para ver que grupos difieren entre sí, se compararon 2 a 2 mediante la prueba U de Mann Whitney con la corrección de Bonferroni.

En el caso de que se pueda aplicar ANOVA y si los resultados fueron estadísticamente significativos, se aplicaron las pruebas *post hoc*, en concreto la de Tukey para ver qué grupo difiere de que otro. Para el análisis de asociación entre variables cualitativas se evaluaron mediante el test de la Chi-cuadrado o a través de la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 supere el 20% (Chi-cuadrado para variables categóricas, T de Student para variables continuas). El riesgo de asociación entre variables se expresó como odds ratio (O.R.) e intervalo de confianza al 95% (I.C. 95%).

Se construyó un modelo de regresión logística multivariante por pasos hacia delante, en el que se introdujeron en el modelo las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivalente o una tendencia ($p < 0,15$), junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se

consideraron que pudieran estar relacionadas con la variable dependiente. Se trabajó con un nivel de confianza del 95% considerándose, los valores de p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos.

Se utilizó el software estadístico de libre acceso R Project versión 3.1.2.

RESULTADOS

1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS, RESULTADOS DE ESTUDIO ALERGOLÓGICO (PRUEBA INTRAEPIDÉRMICA, IgE ESPECÍFICA Y TPNE) EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

1.1 Análisis clínico y demográfico

En el estudio se incluyeron finalmente un total de 134 sujetos con cuadro clínico compatible con RA durante el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2014. En la Tabla 14 se muestran las características clínicas y demográficas de los pacientes.

Variable	Resultado
Género (Mujer, N, %)	81 (60,4)
Edad (Años, mediana, RI)	16 (11-20)
Hábitat urbano (N,%)	59 (66,4)
Mascota (N,%)	59 (44)
Antecedentes familiares de atopia (N,%)	79 (58,9)
No fumadores	126 (94)
Edad inicio rinitis (Años, mediana, RI)	11 (1-18)
Síntomas Nasales (N,%)	
Rinorrea	108 (80,6)
Estornudos	104 (77,6)
Obstrucción	83 (61,9)
Prurito	71 (53)
Duración síntomas (Años, mediana, RI)	5 (1-19)
Intensidad Rinitis (N,%)	
Leve	39 (29,1)
Moderada	81 (60,4)
Grave	14 (10,4)
Frecuencia Rinitis (N,%)	
Intermitente	28 (20,9)
Persistente	106 (79,1)
Periodicidad Rinitis (N,%)	
Estacional	34 (25,4)
Perenne	100 (74,6)
Evolución Intensidad en dos años (N,%)	
Mejoría	56 (41,8)
Empeoramiento	25 (18,7)
Sin cambios	53 (39,5)
Desencadenantes (N,%)	
No identificado	39 (29,1)
Identificado	95 (70,9)
Polvo	67 (50)
Polen	44 (32,8)
Animales	29 (21,6)
Factores Irritantes	23 (17,2)
Temperatura	33 (24,8)

Tabla 14. Características clínicas y demográficas de la población de estudio.

Resultados

Estos resultados indican que nuestra población se compone mayoritariamente de mujeres, con antecedentes familiares de atopia, no fumadoras, de hábitat urbano, con inicio temprano de síntomas (a los 10 años de edad) y duración de 6 años. La sintomatología suele ser moderada-grave, con predominio perenne siendo los ácaros del polvo el desencadenante identificado más habitual.

Analizando en detalle la distribución de la sintomatología de los pacientes a lo largo del año podemos observar que existe una mayor frecuencia de síntomas entre los meses de marzo a junio y menor frecuencia en julio, agosto y enero (ver Figura 28).

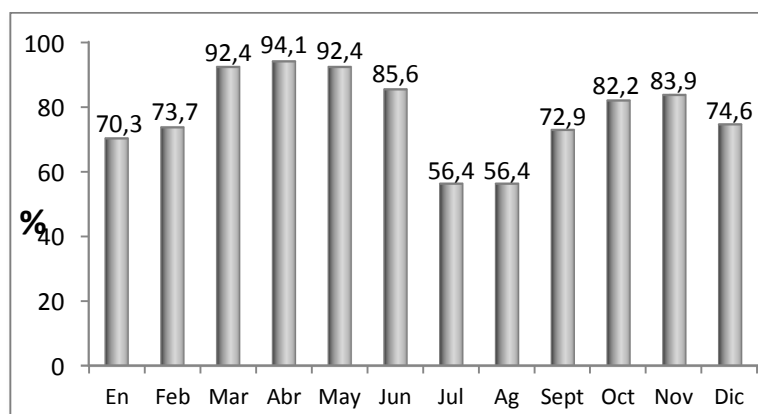


Figura 28. Distribución de la sintomatología por meses.

El análisis de las patologías alergológicas asociadas a la rinitis indica que la más frecuente es la conjuntivitis seguida del asma bronquial siendo las menos frecuentes la alergia a alimentos y a medicamentos (Figura 29).

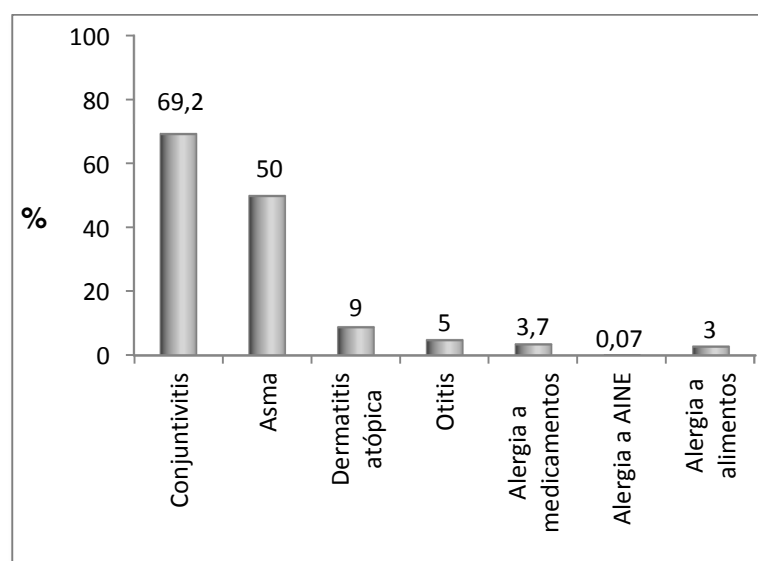


Figura 29. Frecuencia de las patologías asociadas a la rinitis o comorbilidades.

1.2 Análisis de resultados de pruebas intraepidérmicas, sIgE y TPNE a alérgenos

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas realizadas con la batería completa de aeroalérgenos fueron positivas en 89 (66%) pacientes y negativas en 45 (34%). El análisis de las sensibilizaciones más relevantes nos indican que la más frecuente fue a olivo, seguida de ácaros del polvo doméstico y posteriormente de gramíneas y gato (Ver Figura 30)

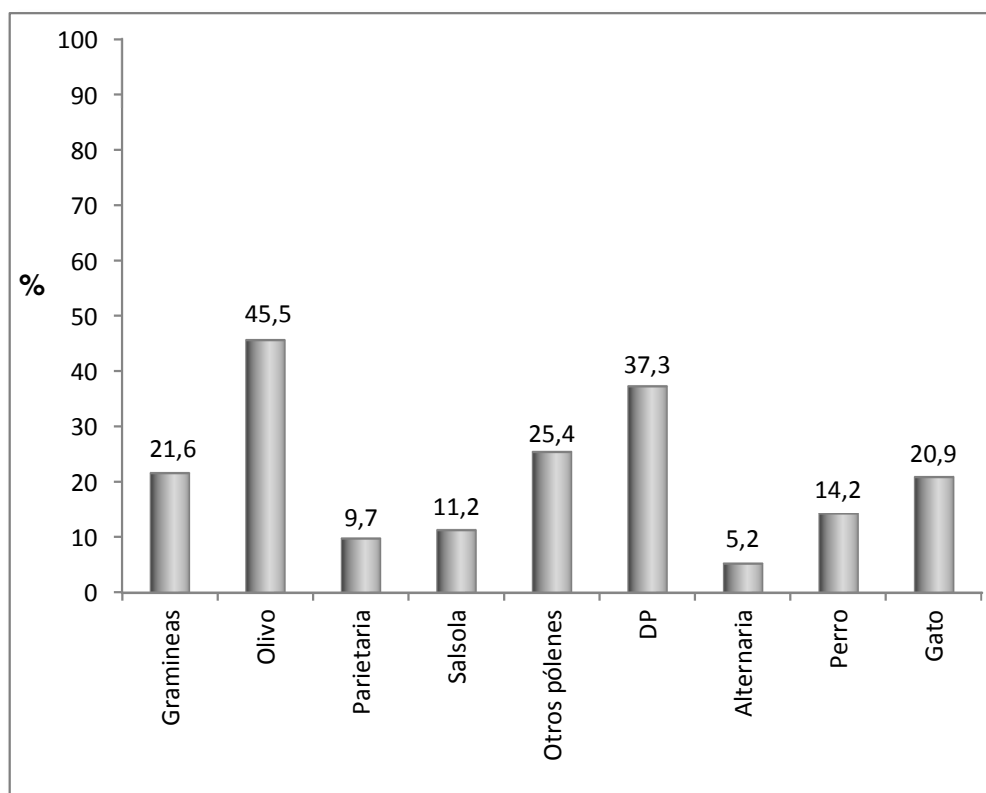


Figura 30. Frecuencia de sensibilización a la batería completa de aeroalérgenos mediante pruebas cutáneas intraepidérmicas.

La determinación de sIgE utilizando immunoCAP con la batería de aeroalérgenos fue positiva en 76 (56,7%) pacientes y negativas en 58 (43,3%). El análisis de las sensibilizaciones más relevantes nos indica que las más frecuentes fueron a ácaros del polvo, y pólenes de olivo y gramíneas (Figura 31).

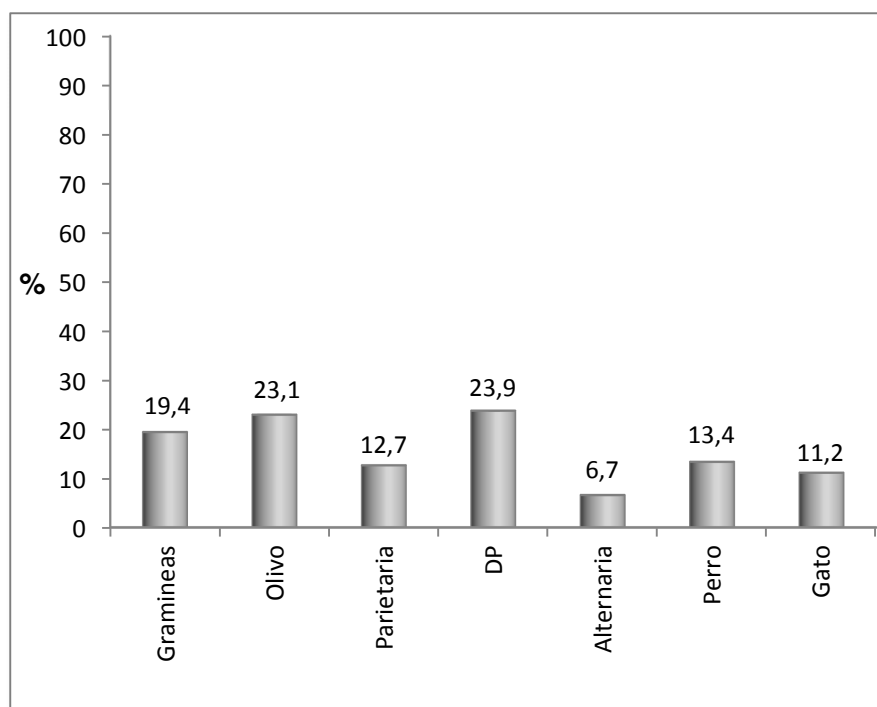


Figura 31. Frecuencia de IgE específica a la batería completa de aeroalergenos mediante ImmunoCAP.

El TPNE fue positivo en 119 (88,8%) pacientes y negativo en 15 (11,2%). El análisis de las frecuencias de alérgenos positivos fue mayor para ácaros del polvo doméstico seguido de pólenes de olivo y gramíneas (Figura 32).

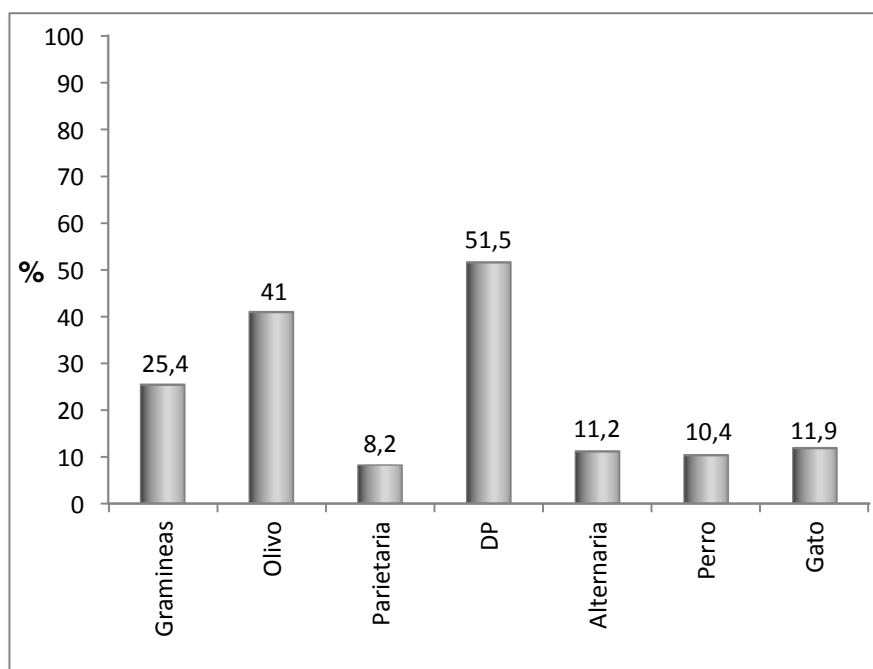


Figura 32. Frecuencia de sensibilización a diferentes alérgenos mediante TPNE.

Los resultados de las pruebas cutáneas, ImmunoCAP y TPNE indican que los alérgenos más frecuentemente implicados son ácaros del polvo doméstico y polen de olivo. Sin embargo existen ligeras discrepancias según los métodos utilizados con predominio de olivo en pruebas cutáneas y ácaros del polvo en TPNE y resultados prácticamente similares en ImmunoCAP. El tercer alérgeno que con más frecuencia induce sensibilizaciones es el polen de gramíneas con porcentajes de positividad muy similares en los tres métodos.

2 ANALISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS, DEMOGRAFICAS Y RESULTADOS DE TPNE EN PACIENTES CON ESTUDIO ALERGOLÓGICO POSITIVO Y ESTUDIO ALERGOLÓGICO NEGATIVO.

2.1 Análisis clínico y demográfico

De los 134 sujetos incluidos en el estudio 89 tuvieron un estudio alergológico (prick y/o IgE específica serica) positivo (Grupo EA+) al menos a un aeroalérgeno y 45 lo tuvieron negativos a la batería de estudio en prick e IgE específica sérica (Grupo EA-). En la Tabla 15 se muestran las características clínicas y demográficas de los pacientes.

Variable	Grupo EA+	Grupo EA-	p
N (%)	89 (66)	45 (34)	na
Género (Mujer, N, %)	50 (56,2)	31 (68,9)	ns
Edad (Años, mediana, rango)	16,00 (11-20)	16,00 (12-20)	ns
Hábitat urbano (N,%)	58 (65,2)	31 (68,9)	ns
Mascota (N,%)	39 (43,8)	19 (44,2)	ns
Antecedentes familiares de atopia (N,%)	59 (66,3)	21 (46,7)	0,039
No fumadores (N,%)	86 (96,6)	41 (91,1)	ns
Edad inicio rinitis (Años, mediana, rango)	10,00 (1-18)	12,50 (1-18)	ns
Duración síntomas (Años, mediana, rango)	5,00 (1-16)	3,50 (1-19)	ns
Evolución Intensidad en dos años			
Mejoría	34 (38,2)	22 (48,9)	ns
Empeoramiento	17 (19,1)	8 (17,8)	
Sin cambios	38 (42,7)	16 (35,6)	

(na: no aplica; ns: no significativo)

Tabla 15. Análisis comparativo de las características clínicas y demográficas de los grupos EA+ o EA-.

En el análisis de los resultados comparativos entre el Grupo EA+ y Grupo EA- no encontramos diferencias en las características demográficas tales como sexo, edad, hábitat, presencia de mascotas y hábito tabáquico. Destaca un aumento en el porcentaje de antecedentes familiares de atopia entre los pacientes finalmente clasificados como Grupo EA+ ($p=0,039$), de tal forma que tener antecedentes familiares de atopia implicó un riesgo 2,250 veces superior de presentar un estudio alergológico positivo en comparación con la ausencia de dichos antecedentes ($O.R.= 2,250$; $I.C.95\%=1,034-4,897$; $p=0,039$).

2.1.1 Síntomas nasales

Cuando se comparan las frecuencias de los distintos síntomas nasales entre el Grupo EA+ y Grupo EA- (Figura 33) se observó que el 72,4% de los pacientes con EA+ presentó prurito frente al 27,6% de aquellos con EA- ($p=0,003$). Así, los pacientes con rinitis y sintomatología de prurito presentaron un riesgo 6 veces superior de presentar EA+ que de presentar EA- ($O.R.= 6,000$; $I.C.95\%= 1,798-20,020$; $p=0,003$). Respecto al resto de los síntomas nasales evaluados no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. En el caso de los estornudos, el 86,2% de las EA+ tenía estornudos frente al 65% de las EA- ($p=0,074$); en la rinorrea el 79,3% de las EA+ tenía síntomas frente al 82,6% de las EA- ($p=1,000$); y finalmente el 58,6% de las EA+ presentaban obstrucción frente al 62,5% de las EA- ($p=0,627$).

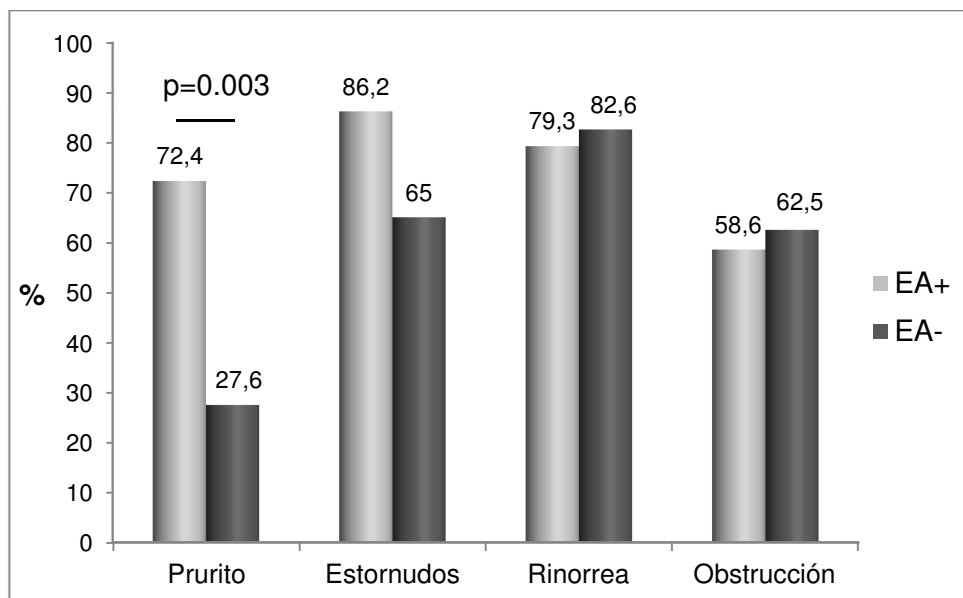


Figura 33. Análisis comparativo de la frecuencia de los diferentes síntomas de rinitis en pacientes con estudio alergológico positivo (EA+) o negativo (EA-).

2.1.2 Factores desencadenantes

Posteriormente, se analizó la frecuencia de cada factor desencadenante entre el Grupo EA+ y Grupo EA- (Figura 34). Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre la identificación del polvo doméstico ($p= 0,011$) o epitelio de animales ($p= 0,011$) como factor desencadenante de la rinitis en los sujetos con EA+. Así, los pacientes con identificación del polvo como factor desencadenante presentaron un riesgo 2,929 veces mayor de tener EA+ que frente a EA- ($O.R.=2,929$; $I.C.95\%=1,260- 6,806$; $p=0,011$) y de forma similar aquellos que identificaron los epitelios de animales tuvieron un riesgo 6,064 veces mayor de tener EA+ frente a EA- ($OR=6,064$; $I.C.95\%:1,317- 27,929$; $p=0,011$).

Por otro lado, en el grupo EA- se encontró una asociación estadísticamente significativa con la identificación de irritantes químicos como factor desencadenante de la rinitis ($p= 0,030$). Los pacientes que identificaron los irritantes químicos como factor desencadenante tuvieron un riesgo 3,077 veces mayor de tener EA- frente a EA- ($OR=3,077$; $I.C.95\%:1,082 - 8,696$; $p=0,030$). Finalmente, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la identificación del polen ($p= 0,698$) o los cambios de temperatura ($p= 0,663$) como factor desencadenante de síntomas nasales en ninguno de los dos grupos. .

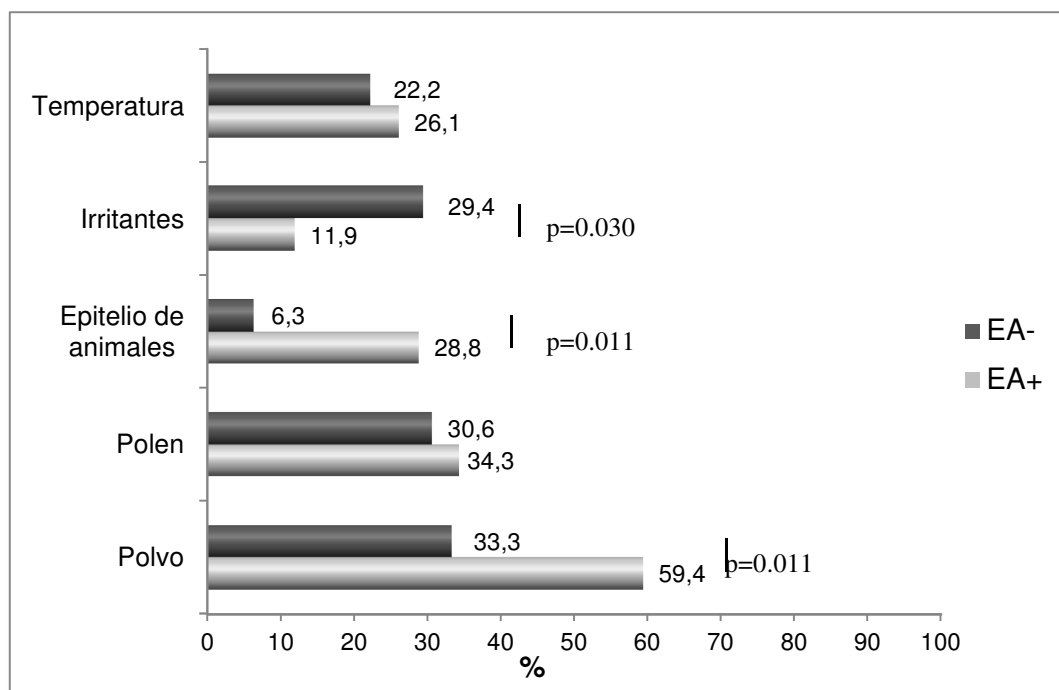


Figura 34. Análisis comparativo de la frecuencia de los diferentes desencadenantes identificados por los pacientes con estudio alérgico positivo (EA+) o negativo (EA-).

2.1.3 Características clínicas de la rinitis

Con respecto a las características clínicas de la rinitis se analizaron la gravedad, frecuencia y estacionalidad:

a) Gravedad

Aunque más del 75% de los pacientes con EA+ tuvieron síntomas moderados/graves frente al 61,4% de las EA-, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 35).

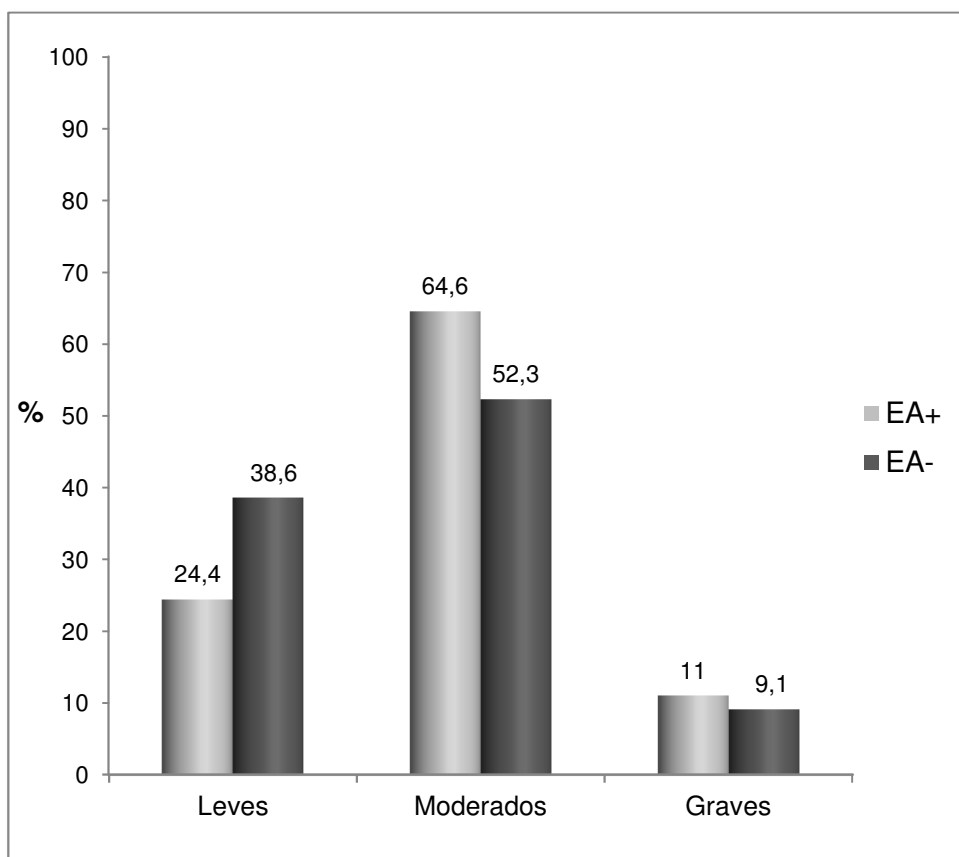


Figura 35. Análisis comparativo de la gravedad de la rinitis en pacientes con estudio alérgico positivo (EA+) o negativo (EA-).

b) Frecuencia

Más del 75% de los pacientes con EA+ y EA- presentaron rinitis persistente, y menos del 25% rinitis intermitente, no encontrándose diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,586$) (Figura 36).

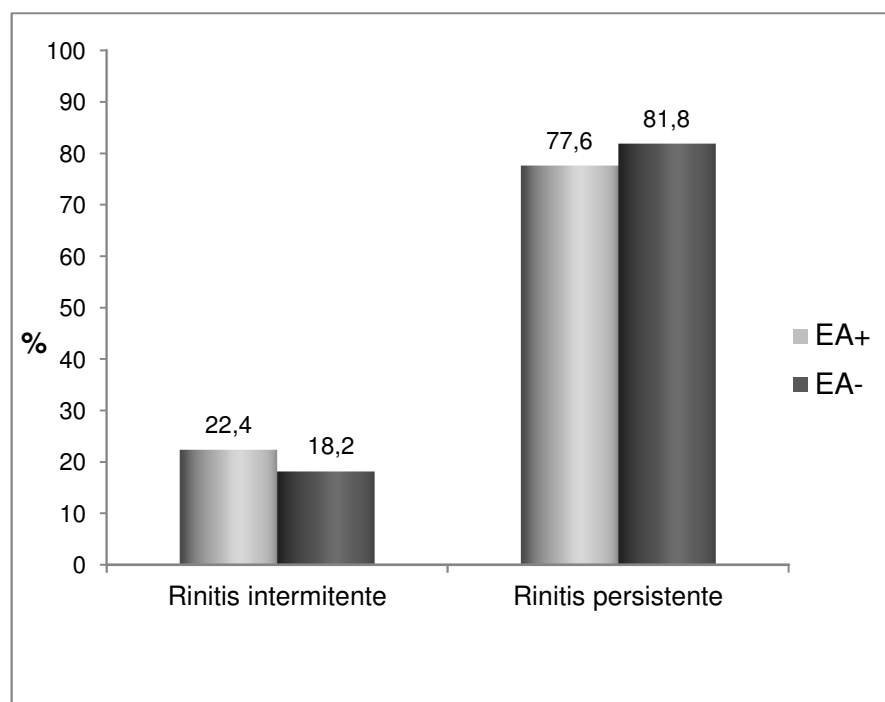


Figura 36. Análisis comparativo de la frecuencia de los síntomas en pacientes con estudio alergológico positivo (EA+) o negativo (EA-).

c) Estacionalidad

En el análisis de ésta variable tampoco se encontraron diferencias significativas en pacientes con rinitis con EA+ frente a EA- ($p=0,637$) (Figura 37).

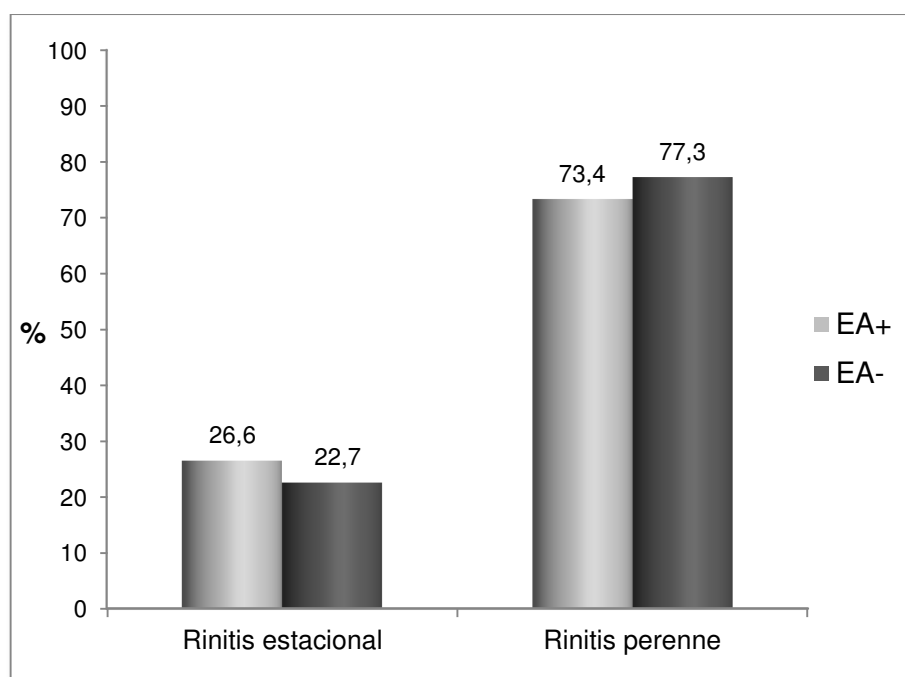


Figura 37. Análisis comparativo de la estacionalidad en pacientes con estudio alergológico positivo (EA+) o negativo (EA-).

Así mismo no se encontraron diferencias significativas en la distribución de los síntomas a lo largo del año entre ambos grupos de pacientes (Figura 38).

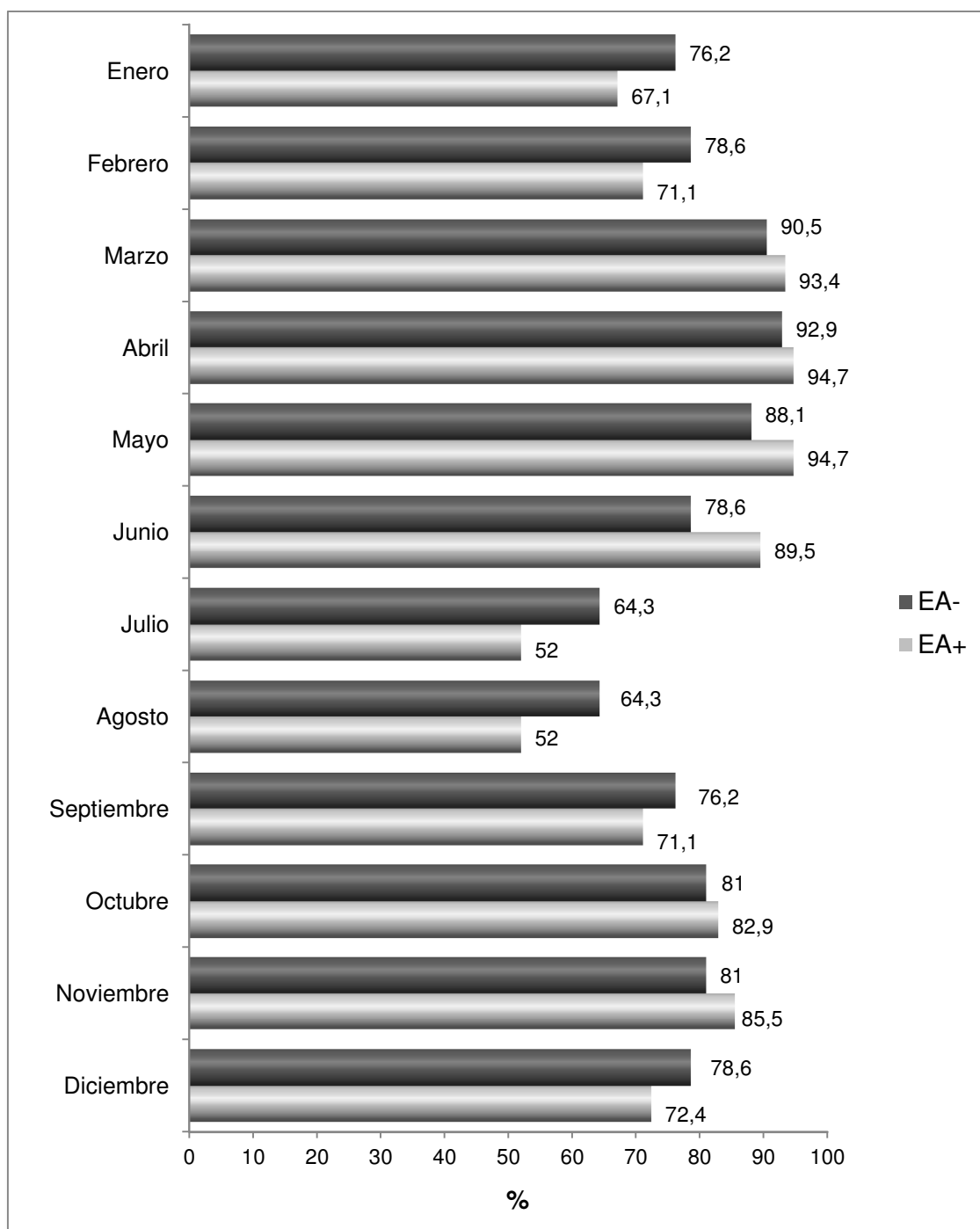


Figura 38. Análisis comparativo de la distribución de la sintomatología por meses en pacientes con estudio alérgico positivo (EA+) o negativo (EA-).

2.1.4 Comorbilidades

El análisis comparativo de las patologías alergológicas asociadas a la rinitis en pacientes con EA+ y EA- no mostró diferencias significativas aunque en la EA+ existe un 74,7% de conjuntivitis (Figura 39).

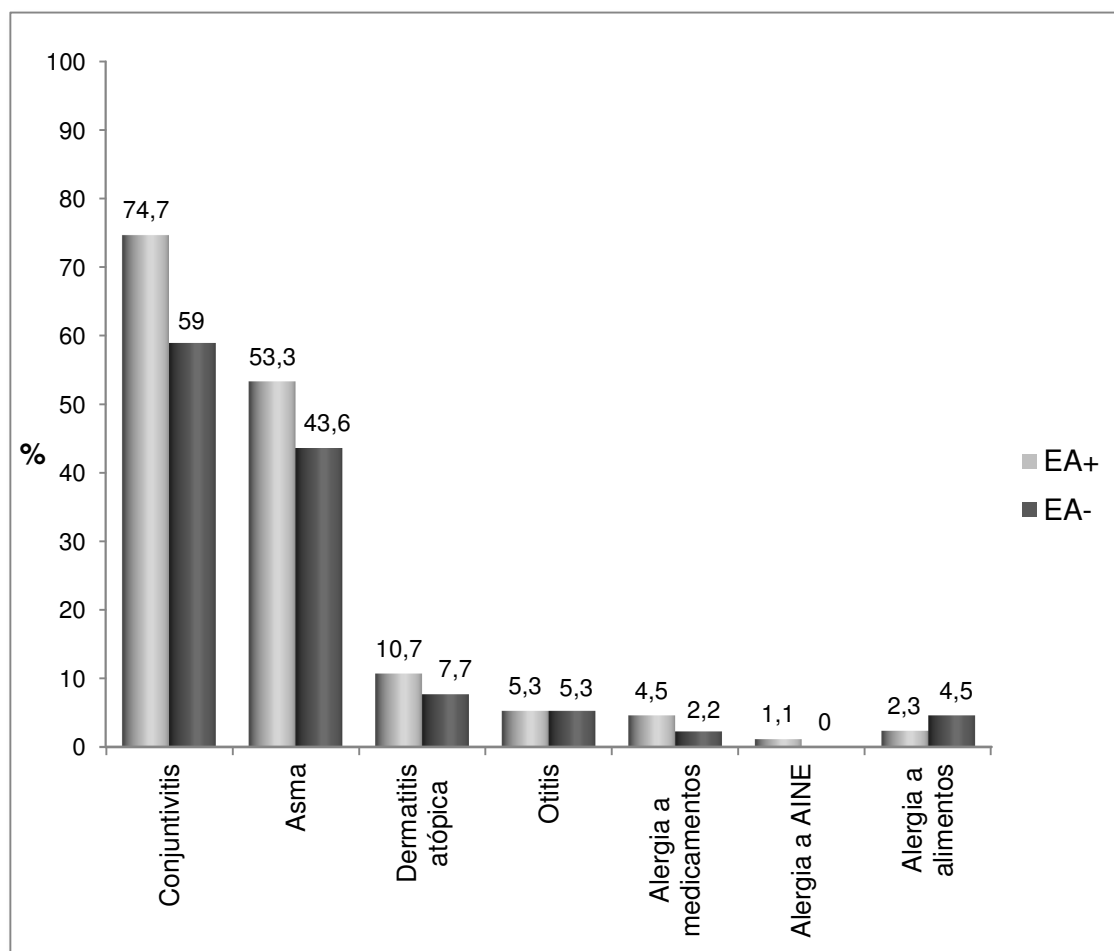


Figura 39. Análisis comparativo de comorbilidades en pacientes con estudio alergológico positivo (EA+) o negativo (EA-).

2.2 Análisis del TPNE

El TPNE fue positivo al menos un alérgeno en todos los pacientes con EA+ (N=89, 100%) y en 30 (66,7%) de los pacientes con EA-. El análisis comparativo evidenció un porcentaje significativamente mayor de pacientes con respuesta positiva con polen de olivo ($p=0.001$), ácaros del polvo ($p=0.001$) y epitelio de gato ($p=0.013$) en el grupo de EA+. El polen de olivo fue el alérgeno más frecuentemente implicado en las respuestas positivas al TPNE en pacientes con EA+ (82,6%), y el polen de gramíneas en EA- (50%) (Figura 40).

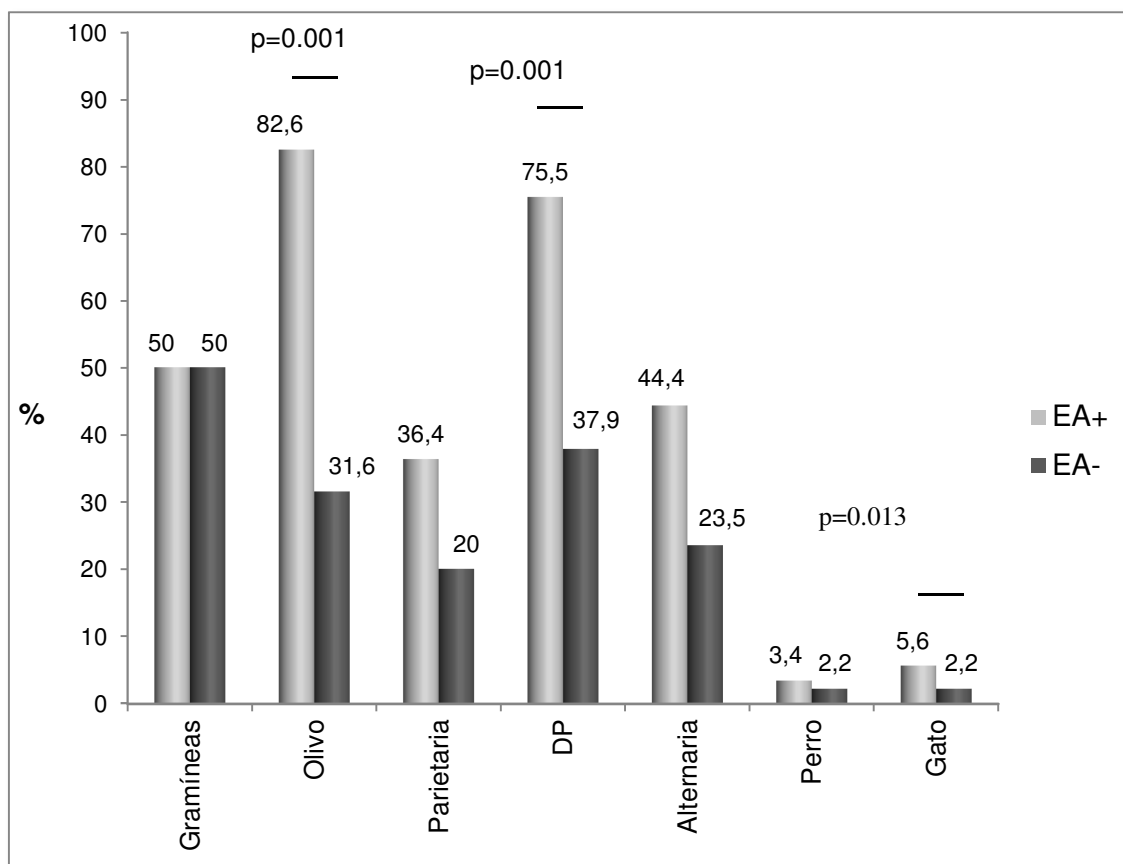


Figura 40. Análisis comparativo de la frecuencia de sensibilización a diferentes alérgenos mediante TPNE en pacientes con estudio alergológico positivo (EA+) o negativo (EA-).

3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS, EN PACIENTES JÓVENES DIAGNOSTICADOS DE RINITIS ALÉRGICA SISTÉMICA, RINITIS ALÉRGICA LOCAL, RINITIS ALÉRGICA DUAL Y RINITIS IDIOPÁTICA.

3.1 Análisis comparativo entre pacientes con RAS, RAL, RAD y RI

De los 134 sujetos incluidos en el estudio 75 fueron clasificados como RAS (clínica de rinitis, EA+ y TPN+), 30 como RAL (clínica de rinitis, EA- y TPN+), 14 como RAD (clínica de rinitis, EA+ y TPN+ a alérgeno diferente y responsable) y 15 como RI (clínica de rinitis, EA- y TPN-). En la Tabla 16 se muestran las características clínicas y demográficas de los pacientes en cada uno de estos grupos.

Variable	RAS N=75	RAL N=30	RAD N=14	RI N=15	p
Género (Mujer, N, %)	41 (54,7)	21 (70)	9 (64,3)	10 (66,7)	n.s.
Edad (Años, mediana, rango)	16 (12-20)	16 (13-20)	15 (11-20)	18 (12-20)	n.s.
Hábitat urbano (N, %)	48 (63,8)	19 (63,3)	5 (35,7)	2 (13,3)	n.s.
Mascota (N,%)	34 (44,9)	16 (51,7)	4 (28,6)	6 (38,5)	n.s.
Antecedentes familiares de atopia (N,%)	49 (64,7)	14 (46,4)	10 (69,2)	8 (50)	n.s.
No fumadores	73 (97,3)	28 (93,3)	13 (92,9)	13 (86,7)	n.s.
Edad inicio rinitis (Años, mediana, rango)	10 (1-18)	12 (4-17)	13 (3-18)	14 (7-19)	0.006
Síntomas Nasales (N,%)					
Rinorrea	65 (86,4)	23 (75)	8 (60)	13 (85,7)	n.s.
Estornudos	72 (95,5)	24 (81,3)	8 (60)	9 (57,1)	0,033
Obstrucción	44 (59,1)	9 (31,3)	8 (60)	12 (78,6)	n.s.
Prurito	58 (77,3)	21 (68,8)	6 (40)	3 (21,4)	0,006
Duración síntomas (Años, mediana, rango)	5 (1-16)	4 (1-15)	2 (1-12)	3 (1-10)	0.031
Intensidad Rinitis (N,%)					
Leve	19 (25)	9 (30)	3 (23,1)	8 (53,3)	n.s.
Moderada	47 (63,2)	17 (56,7)	11 (76,9)	6 (40)	
Grave	9 (11,8)	4 (13,3)	0 (0)	10 (6,7)	
Frecuencia Rinitis (N,%)					
Intermitente	17 (22,6)	7 (23,3)	3 (23,1)	1 (6,7)	n.s.
Persistente	58 (77,4)	23 (76,7)	11 (76,9)	14 (93,3)	
Periodicidad Rinitis (N,%)					
Estacional	22 (28,8)	6 (21,4)	3 (21,4)	3 (20)	n.s.
Perenne	53 (71,2)	24 (78,6)	11 (78,6)	12 (80)	
Evolución Intensidad en dos años (N,%)					
Sin cambios	34 (45,9)	8 (25)	6 (42,9)	4 (30)	n.s.
Mejoría	26 (35,2)	15 (50)	4 (28,6)	8 (50)	
Empeoramiento	15 (18,9)	7 (20)	4 (28,6)	3 (20)	
Desencadenantes (N,%)					
No identificado	18 (23,6)	11 (35,7)	4 (30)	8 (50)	n.s.
Identificado	57 (76,4)	19 (64,3)	10 (70)	8 (50)	n.s.
Polvo	41 (55,2)	11 (35,7)	10 (72,7)	3 (21,4)	0,023
Polen	28 (37,5)	12 (39,3)	1 (9,1)	1 (7,1)	0,043
Animales	23 (30,4)	2 (7,1)	3 (20)	0 (0)	0,028
Irritantes	5 (7,1)	6 (21,4)	5 (36,4)	9 (61,5)	<0,001
Comorbilidades					
Conjuntivitis	60 (79,7)	17 (57,1)	8 (54,5)	8 (54,5)	n.s.
Asma	42 (55,4)	15 (50)	6 (40)	4 (26,7)	n.s.
Dermatitis atópica	8 (10,9)	1 (3,6)	3 (18,2)	2 (9,1)	n.s.
Otitis	2 (3,1)	2 (7,4)	1 (9,1)	2 (9,1)	n.s.
Alergia medicamentos	3 (4,1)	1 (3,3)	1 (7,1)	0 (0)	n.s.
Alergia AINE	0(0)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	0,035
Alergia alimentos	2 (2,7)	1 (3,4)	0 (0)	1 (6,7)	n.s.

Tabla 16. Análisis comparativo de las características clínicas y demográficas de los pacientes con RAS, RAL, RAD y RI.

El análisis comparativo de los cuatro grupos de estudio evidenció diferencias significativas en la edad de inicio de los síntomas, siendo más temprana en el grupo RAS. Así mismo, también se observó una mayor aparición de estornudos y prurito y una mayor duración de síntomas en este mismo grupo.

Respecto a los factores desencadenantes, los pacientes RAS fueron los que más identificaron animales como factor desencadenante, los pacientes RAL identificaron mayoritariamente el polen, los RAD el polvo y los RI los factores irritantes de forma significativa.

3.2 Análisis comparativo entre grupos dos a dos.

Se realizó un análisis comparativo dos a dos de todos los grupos de estudio de las variables analizadas en el punto 3.1.

3.2.1 Características demográficas.

No se detectaron diferencias significativas en las variables de género, hábitat y tenencia de mascotas, entre las comparaciones de los cuatro grupos realizadas dos a dos.

Con respecto a la edad, los pacientes del grupo RI fueron significativamente de mayor edad que el resto de los grupos: RAS vs RI ($p=0,041$), RAL vs RI ($p=0,039$); y RAD vs RI ($p=0,039$).

En el análisis de los antecedentes y características clínicas de los pacientes no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos para ninguna de las siguientes variables: antecedentes familiares de atopia, hábito tabáquico y años de evolución de la rinitis. Sin embargo si se observó un inicio de los síntomas a edad más tardía en el grupo RI en comparación con los pacientes del grupo RAS ($p<0,001$) y del grupo RAL ($p=0,022$).

3.2.2 Características de los síntomas nasales.

A. Sintomatología nasal.

El análisis comparativo de los cuatro síntomas característicos de la rinitis (prurito, estornudos, rinorrea y obstrucción nasal) entre los grupos de estudio realizado dos a dos evidenció una frecuencia significativamente mayor de prurito nasal y estornudos en la RAS comparado con la RI ($p=0,001$ y $p=0,004$ respectivamente). Así, los pacientes con prurito nasal tienen 13 veces más riesgo de padecer RAS

que RI (O.R.=13,2; I.C.95%=2,62-66,43; $p=0,001$) y los pacientes con estornudos 16,5 veces más (OR=16,5; I.C.95%=1,71-159,13; $p=0,004$) (Figura 41).

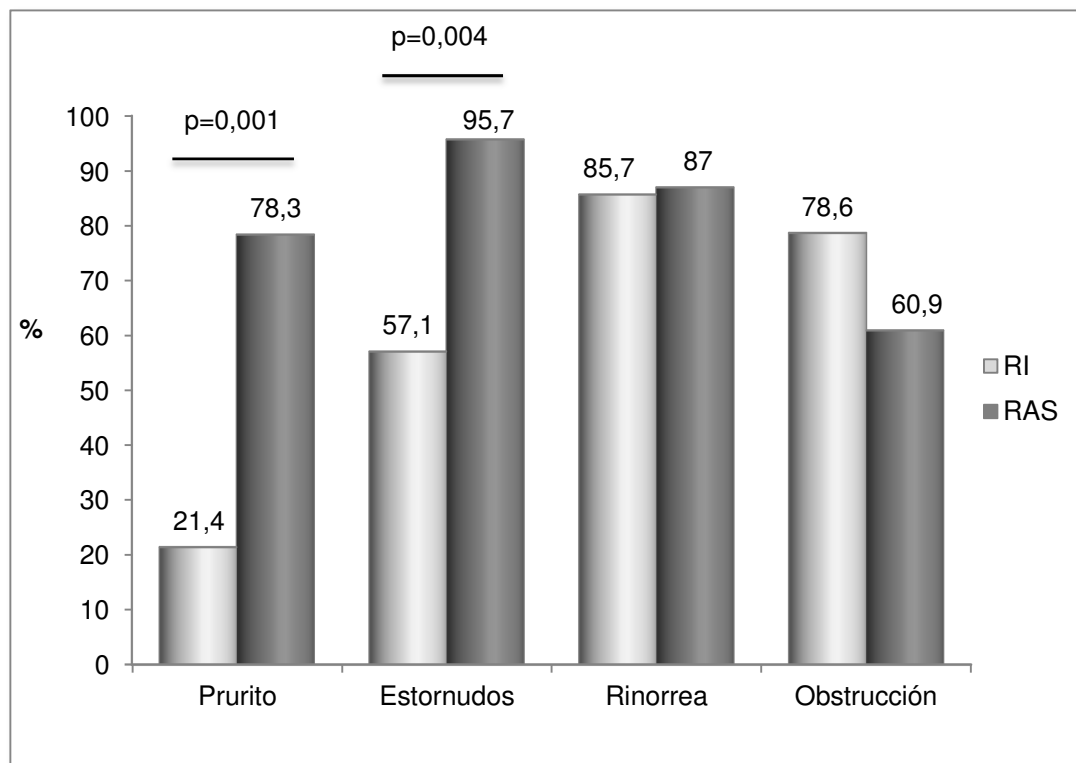


Figura 41. Sintomatología nasal en los grupos RI y RAS.

También encontramos un aumento en la frecuencia de prurito y estornudos en pacientes con RAL comparado con RI, siendo estadísticamente significativo solo en el primero ($p=0,010$). Por otro lado, detectamos un aumento de obstrucción ($p=0,01$) en los pacientes con RI comparado con RAL.

Estos datos indican que los pacientes aquejados de prurito nasal tenían 8,067 más riesgo de presentar RAL que RI (O.R.=8,067; I.C.95%=1,538-42,318; $p=0,010$), y los pacientes con obstrucción nasal tenían 8,064 veces más riesgo de padecer RI que RAL (O.R.=8,064; I.C.95% 1,538-41,666; $p=0,010$).

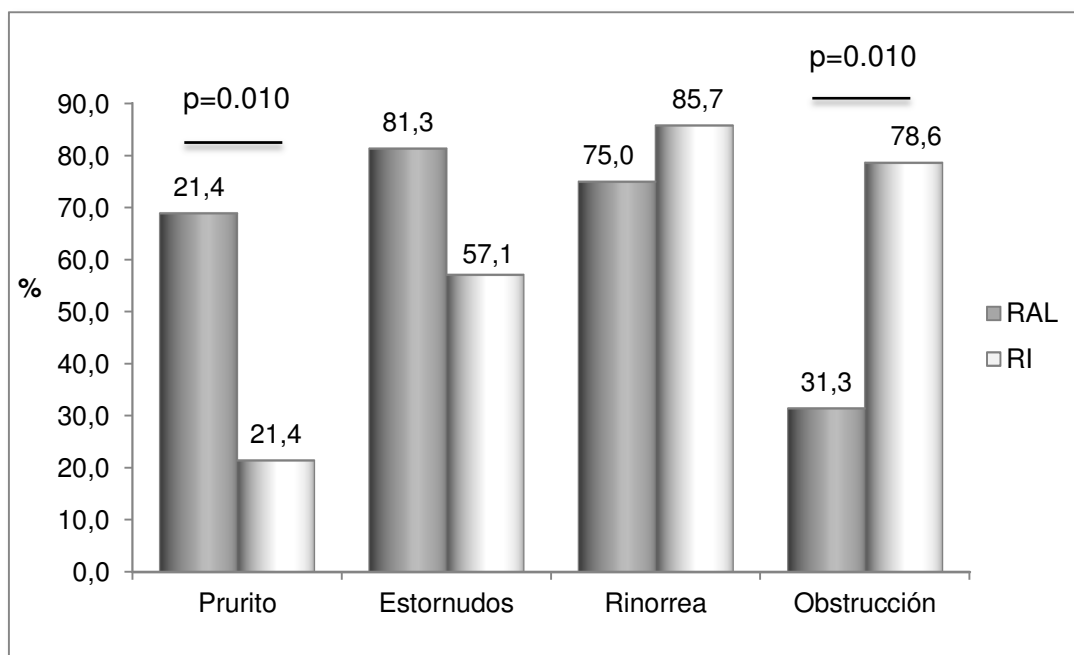


Figura 42. Síntomas nasales en pacientes con RI/RAL.

La comparación entre RAS y RAL muestra una frecuencia similar en todos los síntomas salvo en la obstrucción que es mayor en los pacientes con RAS, aunque sin diferencias significativas.

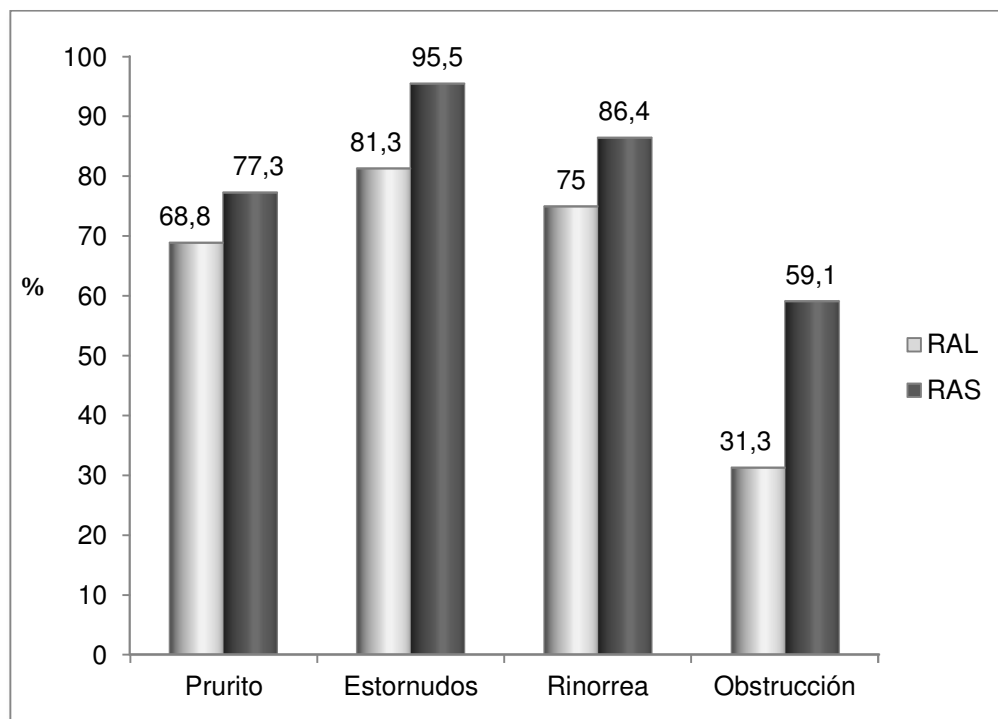


Figura 43. Frecuencia de síntomas nasales en los grupos RAS y RAL.

La comparación de RAS con RAD indica que a pesar de existir una mayor frecuencia de prurito, estornudos y rinorrea en los pacientes con RAS no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,136$, $p=0,079$ y $p=0,221$ respectivamente).

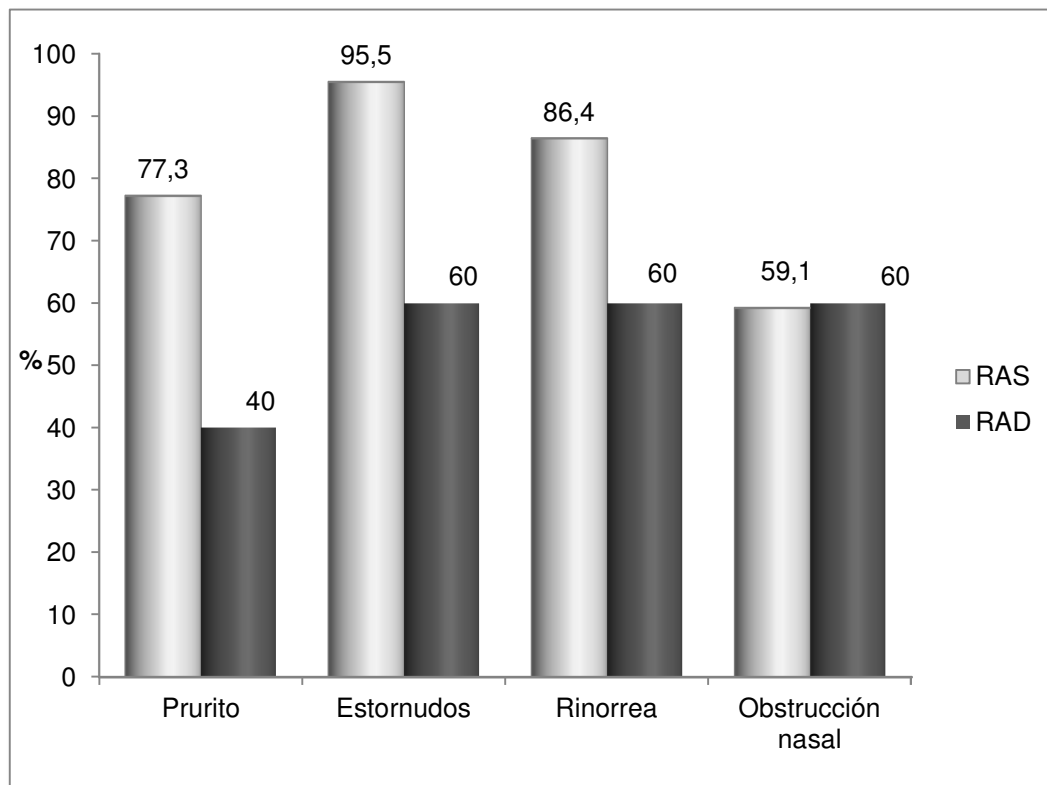


Figura 44. Frecuencia de síntomas nasales en los grupos RAS y RAD.

La comparación de RAL con RAD mostró que el síntoma más frecuente en ambos grupos fueron los estornudos (RAL 81,3% y RAD 60%, $p=0,330$). A pesar de que la obstrucción nasal fue menos frecuente en la RAL comparado con RAD (31,3% vs 60 %), no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para éste ni para el resto de síntomas analizados.

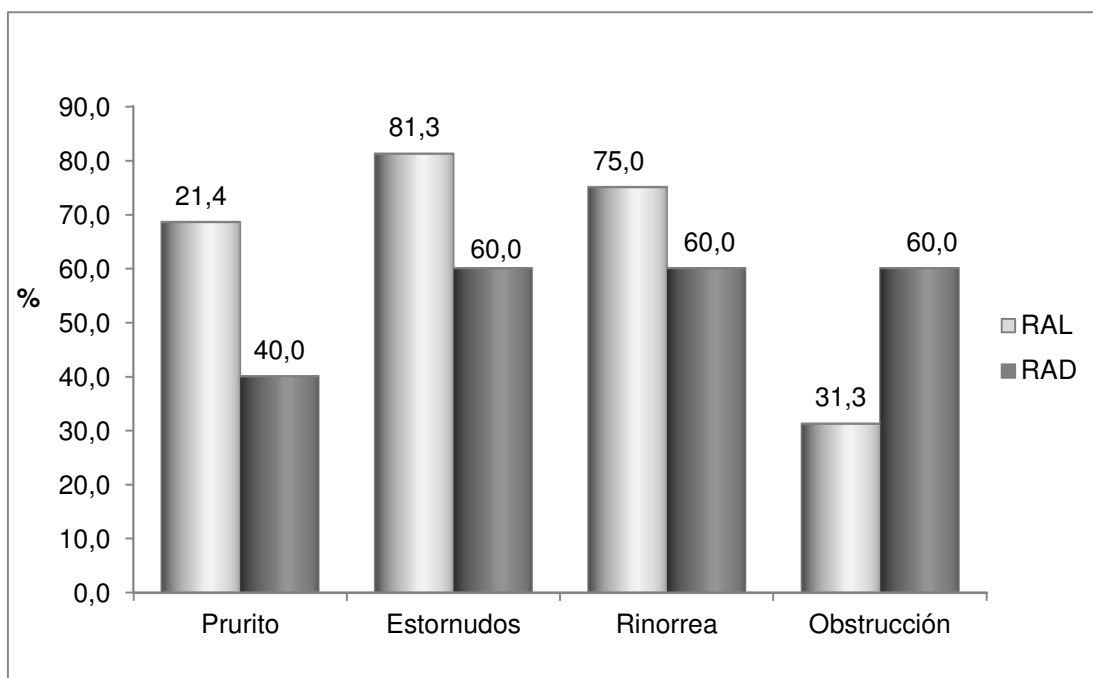


Figura 45. Frecuencia de síntomas nasales en los grupos RAL y RAD.

Finalmente, la comparación de pacientes con RAD con RI mostró que en los pacientes con RI existía un predominio de rinorrea y obstrucción sin existir diferencias significativas. Además los pacientes con RAD presentaron mayor frecuencia de prurito.

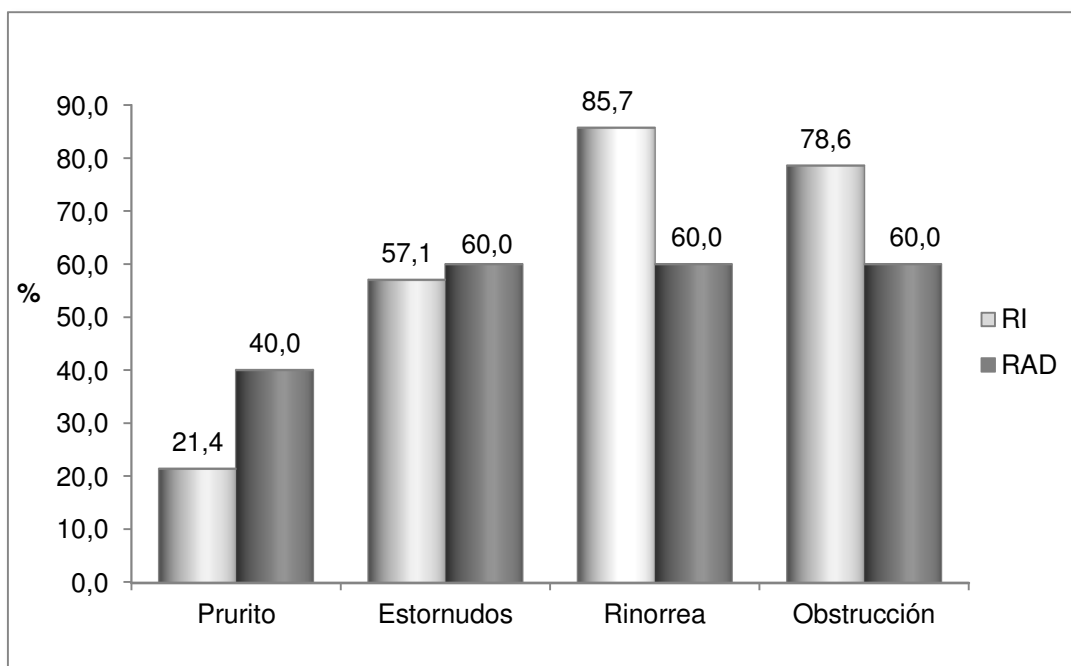


Figura 46. Frecuencia de síntomas nasales en los grupos RAD y RI.

B. Gravedad de la rinitis.

En el análisis comparativo entre pacientes con RAL vs RAS, y RAL vs RAD no se encontraron diferencias significativas.

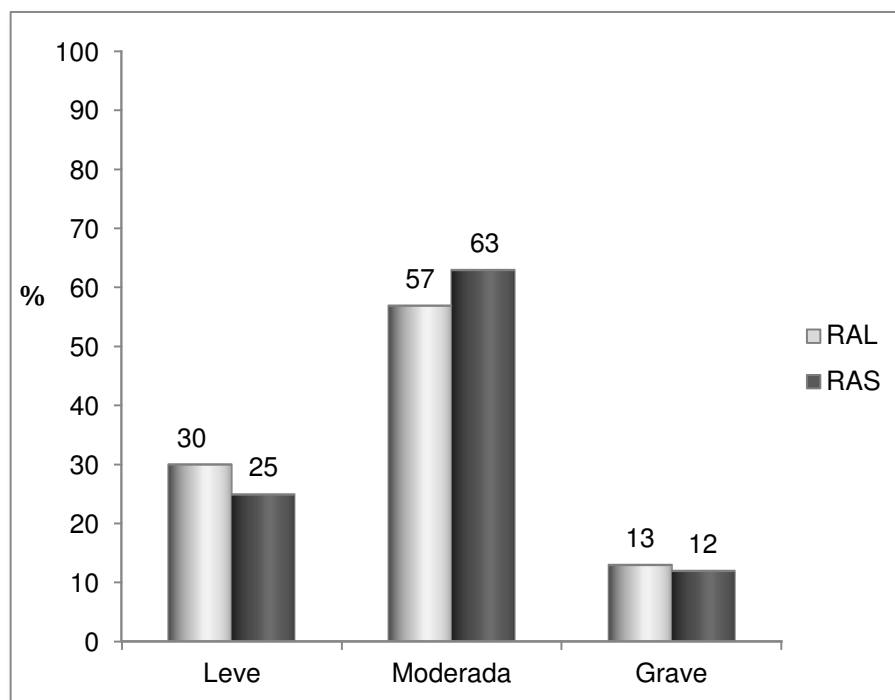


Figura 47. Gravedad de la rinitis en los grupos RAS y RAL.

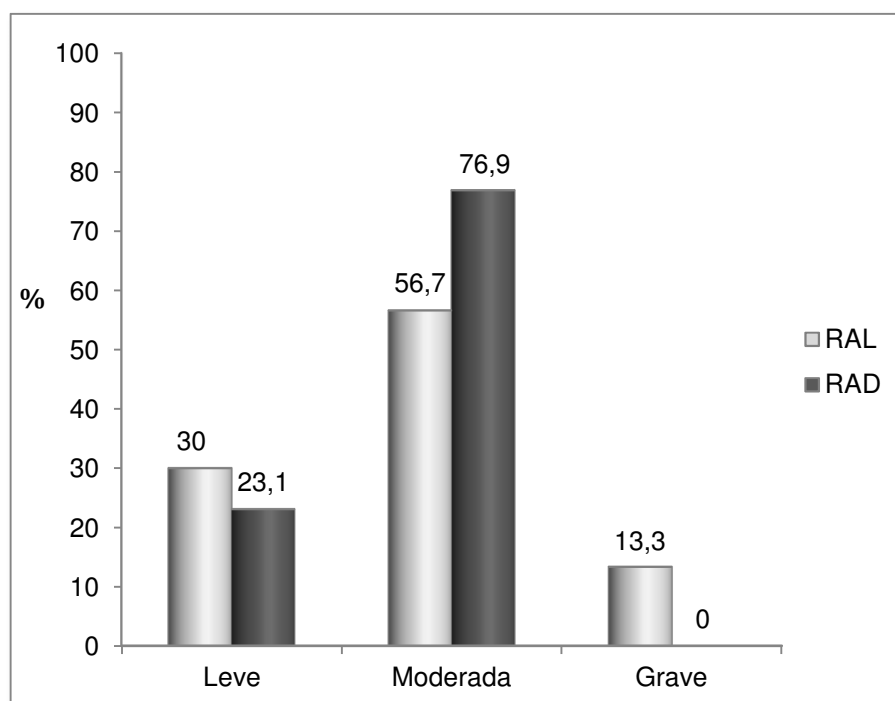


Figura 48. Gravedad de la rinitis en los grupos RAL y RAD.

En el resto de las comparaciones debido al pequeño número de pacientes en la categoría grave, se procedió a la recategorización de ésta variable en “leve” y “moderada-grave”. El estudio comparativo RAS vs RAD no detectó diferencias significativas de gravedad ($p=1,000$) (datos no mostrados en figuras). Sin embargo la comparación de pacientes con RI vs RAS evidenció una proporción significativamente mayor de rinitis moderada-grave en RAS ($p=0,04$). El análisis del riesgo detectó que los pacientes con rinitis moderada-grave tenían 6,9 veces más probabilidades de tener RAS que RI (O.R.= 6,9; I.C.95%=1,635-29,135; $p = 0,004$).

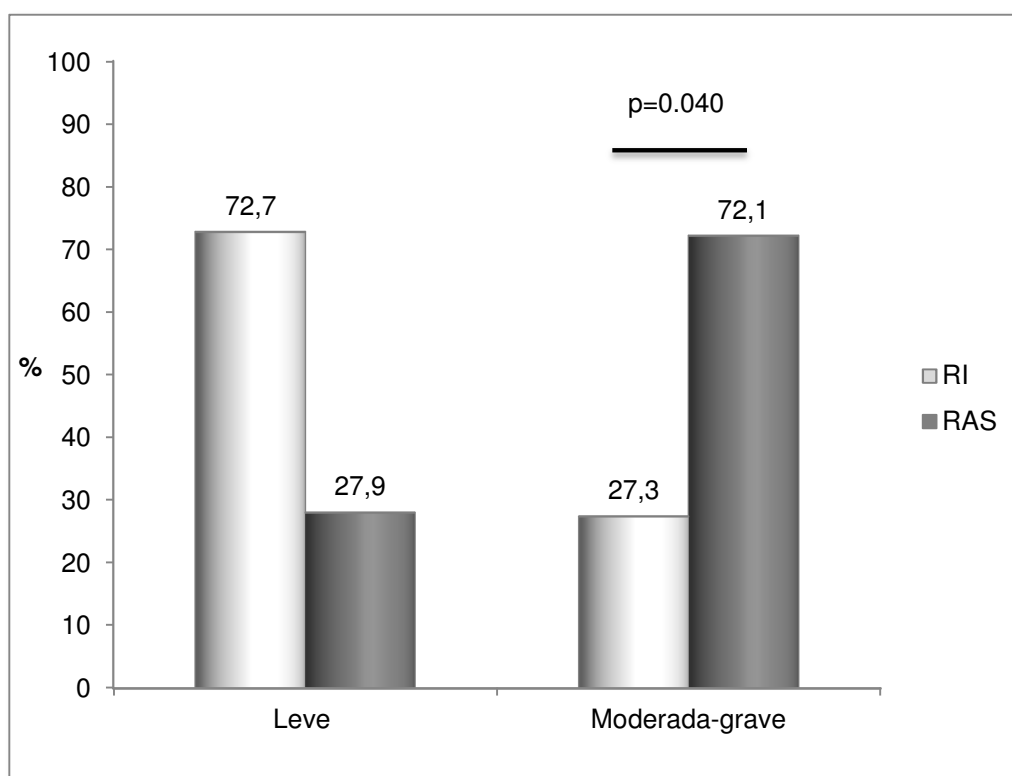


Figura 49. Gravedad de la rinitis en pacientes con RI/RAS

La comparación de los grupos RI vs RAL evidenció una proporción significativamente mayor de rinitis moderada-grave en RAL ($p=0,033$). En este caso los pacientes con rinitis moderada-grave tuvieron 5,6 veces más riesgo de tener RAL que RI (O.R.=5,6; I.C.95%=1,2-26,414; $p=0,033$).

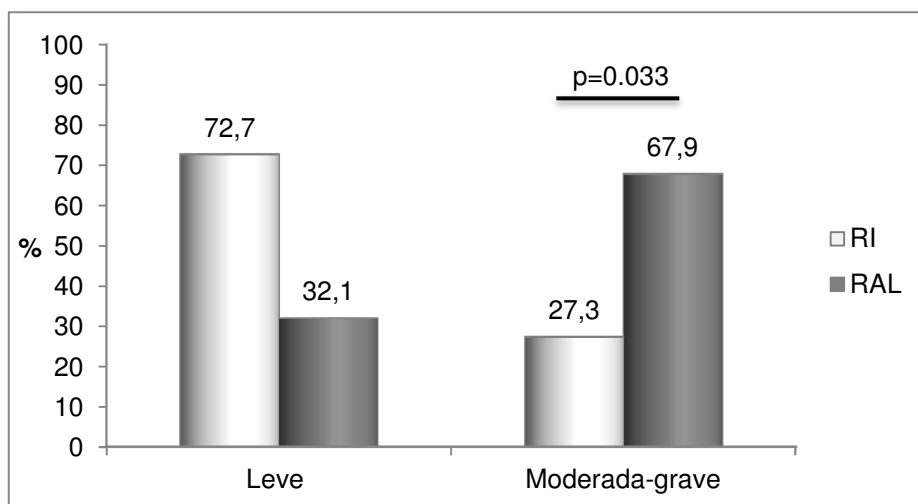


Figura 50. Gravedad de la rinitis en los grupos RI y RAL.

Finalmente en la comparación RI con RAD se observó que los pacientes con RAD tienen con frecuencia significativamente mayor de síntomas de intensidad moderada-grave comparado con los RI ($p=0,033$) (Figura 51). Los pacientes con rinitis moderada-grave tuvieron 7,1 veces más riesgo de tener RAD que RI (O.R.=7,1; I.C.95%=1,089-46,441; $p=0,033$).

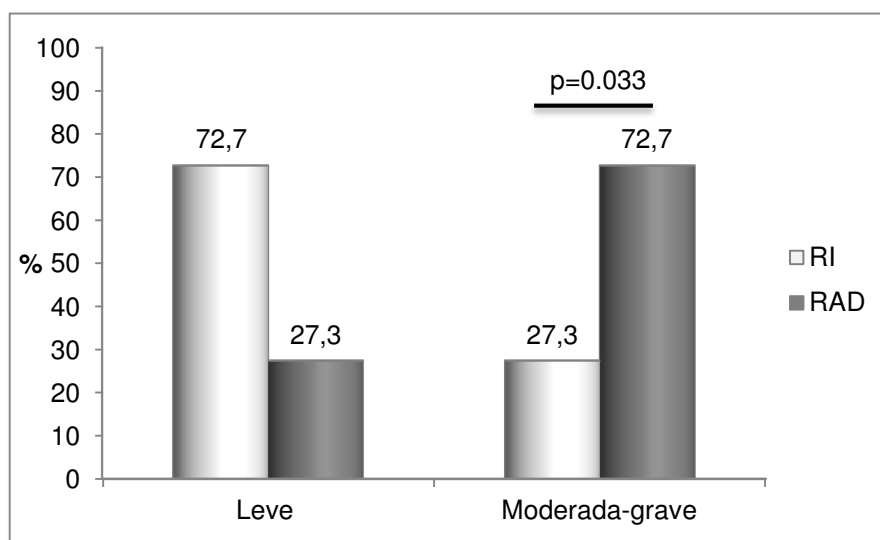


Figura 51. Gravedad de la rinitis en los grupos RI y RAD.

C. Distribución de la sintomatología a lo largo del año

Los pacientes de los cuatro grupos de estudio presentaron una distribución similar de los síntomas nasales a lo largo del año, con un aumento de la sintomatología

Resultados

durante los meses de Marzo a Junio y de Octubre a Noviembre, y una disminución en Julio y en Agosto. Sin embargo, se detectaron algunas diferencias significativas entre los grupos:

La comparación de RAS con RI mostró una disminución significativa de la sintomatología durante los meses de julio y agosto en pacientes con RAS ($p=0,016$) (Figura 52).

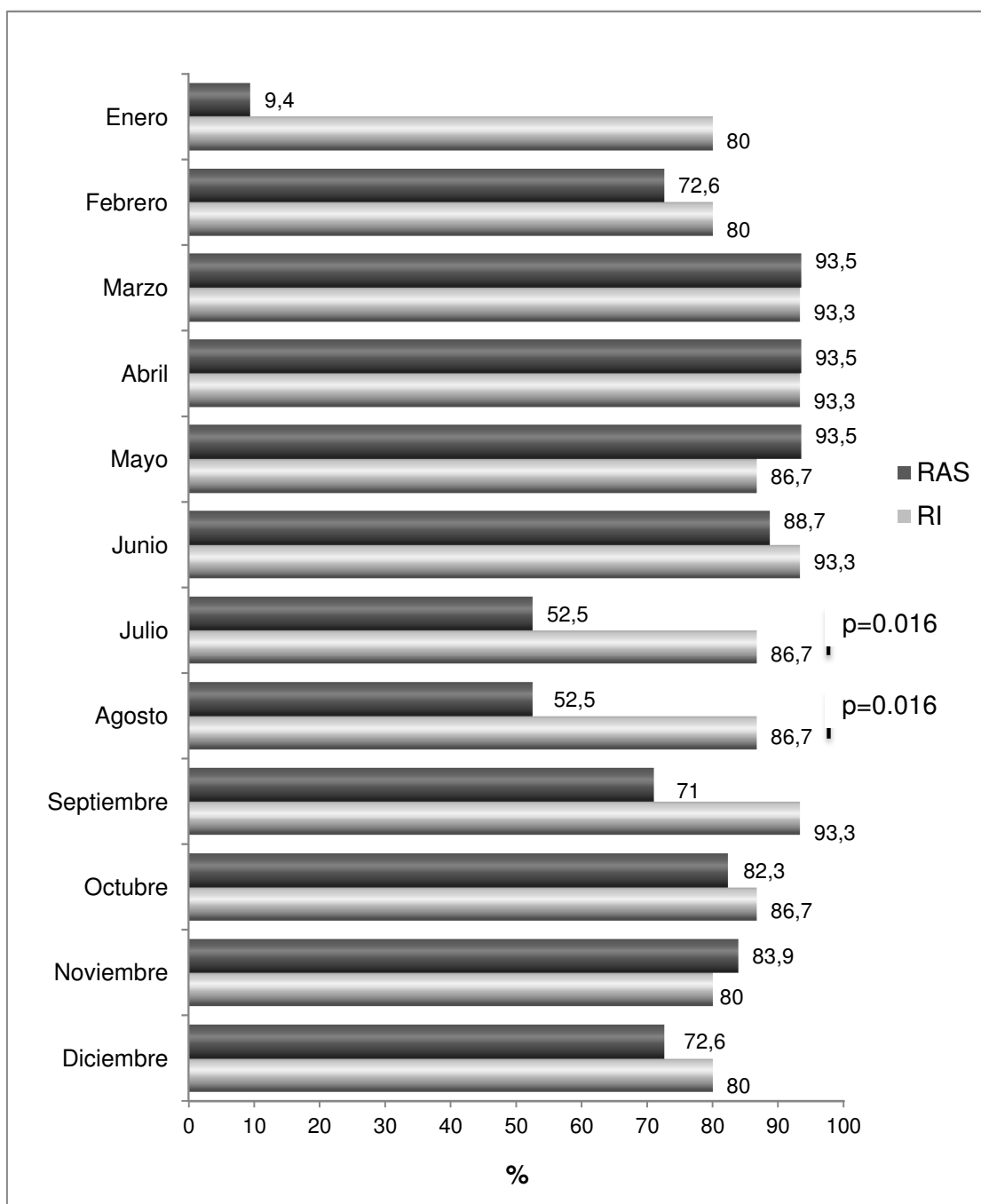


Figura 52. Distribución de los síntomas a lo largo del año en los pacientes RAS y RI.

Asimismo se detectó una menor frecuencia de síntomas durante los meses de julio ($p=0,014$) y agosto ($p=0,014$) en pacientes con RAL en comparación con RI.

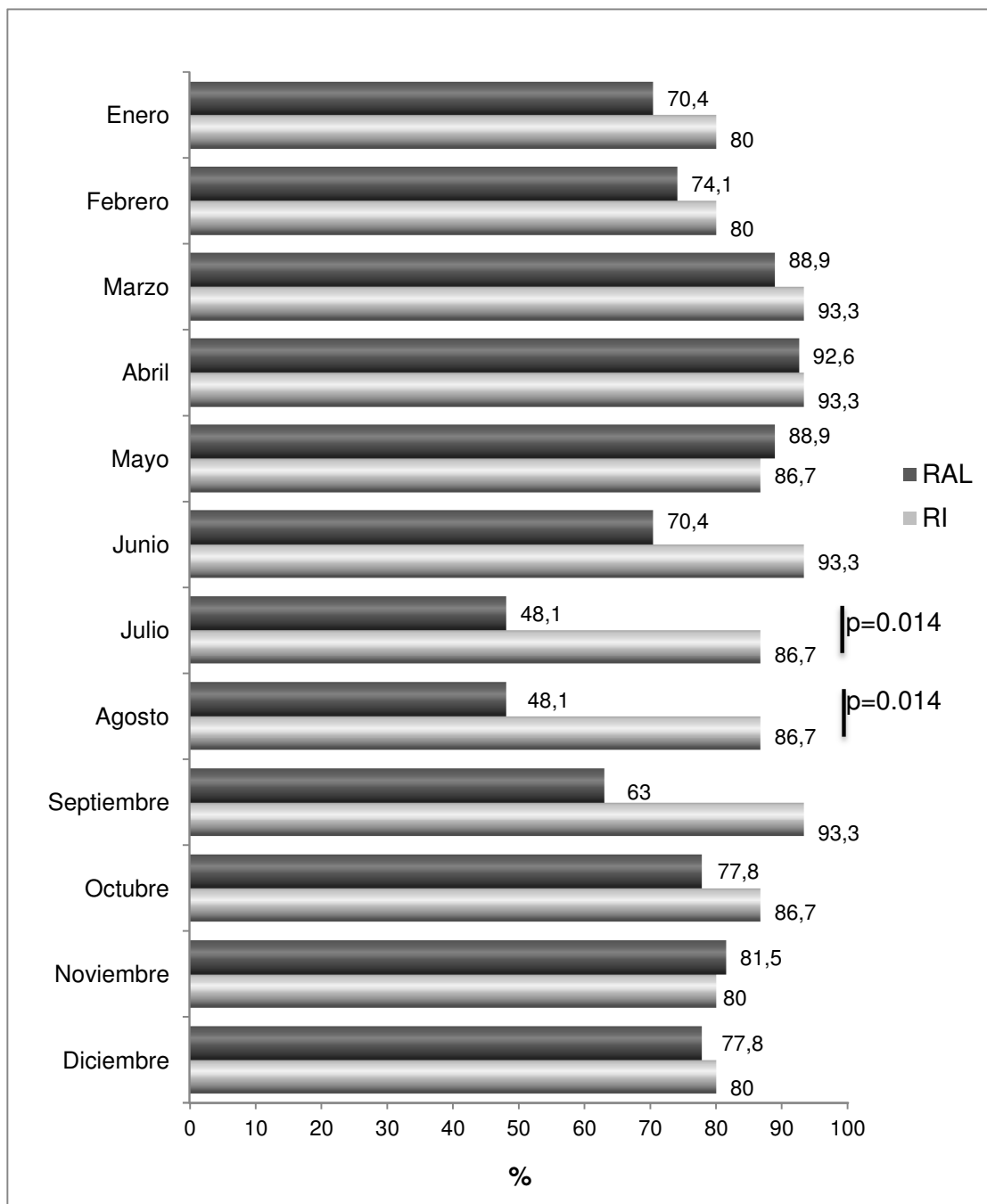


Figura 53. Frecuencia de síntomas a lo largo del año en pacientes con RAL y RI.

De igual manera los pacientes con RAD presentaron una disminución de la sintomatología nasal durante los meses de julio y agosto, aunque en éste caso las diferencias no fueron significativas al ser comparados con RI.

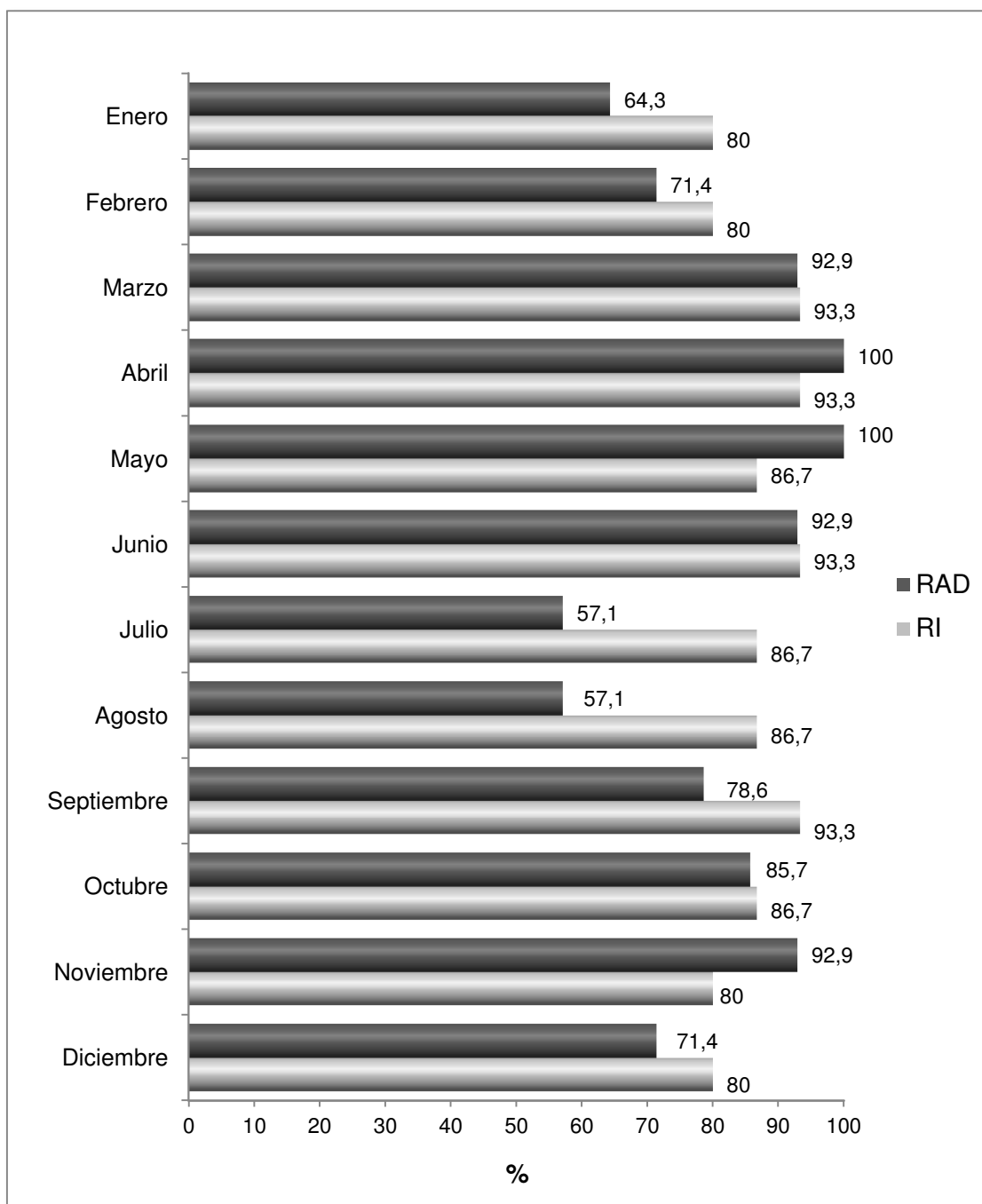


Figura 54. Distribución de los síntomas nasales en los grupos RI y RAD.

Por último, el resto de los análisis comparativos dos a dos no mostró diferencias significativas.

D. Frecuencia y periodicidad de la rinitis.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a frecuencia y periodicidad de los síntomas nasales en ninguna de las comparaciones entre grupos realizadas.

E. Evolución de la rinitis.

En la valoración de la evolución de los síntomas a lo largo del tiempo, un 50% de los pacientes con RAL consideraron que su rinitis había empeorado, y cerca del 50% de los pacientes con RAS y con RAD no refirieron cambios en la intensidad de sus síntomas. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

3.2.3 Factores desencadenantes de la rinitis.

Aunque entre un 50% y un 75% de los pacientes de todos los grupos fueron capaces de identificar al menos un factor desencadenante de la rinitis, no observamos diferencias significativas en el análisis comparativo.

El estudio individualizado de los factores desencadenantes mostró que en los pacientes con RAS, el polvo y el polen fueron los factores desencadenantes más frecuentes, seguidos del epitelio de animales, cambios de temperatura y factores irritantes. En los pacientes con RAL el desencadenante más frecuente fue el polen seguido del polvo y los factores irritantes. En los pacientes con RAD, el factor desencadenante más frecuente fue el polvo, seguido de factores irritantes, epitelio de animales, cambios de temperatura y polen. Por último en los pacientes con RI los factores irritantes fueron el desencadenante más frecuente seguido del polvo.

Respecto al polvo doméstico como factor desencadenante, el análisis comparativo dos a dos detectó diferencias significativas entre los grupos RAD vs RAL ($p=0,037$), y RAD vs RI ($p=0,017$). Así, los pacientes que identificaron el polvo doméstico como desencadenante tenían un riesgo 4,8 veces mayor de tener RAD que tener RAL (O.R.=4,8; I.C.95%=1,034-22,293; $p=0,037$), y un riesgo 9,778 veces mayor de tener RAD que de tener RI (O.R.=9,778; I.C.95%=1,551-61,646; $p=0,017$).

En el caso del polen se identificó una mayor proporción en RAL comparado con RI ($p=0,036$). Así, los pacientes con RAL presentan 8,412 veces más riesgo de presentar síntomas nasales tras exposición natural a pólenes ambientales que los pacientes con RI (O.R.=8,412; I.C.95%=0,960-73,728; $p=0,036$).

En el caso de los animales domésticos, su identificación como desencadenante de sintomatología fue significativamente mayor en RAS en comparación con RAL ($p=0,017$). Así, los pacientes con síntomas tras exposición a animales domésticos (perro y gato) tuvieron 5,667 más probabilidades de padecer RAS que de padecer RAL (OR=5,667; I.C.95%=1,206-26,616; $p=0,017$).

Resultados

En el análisis de los factores irritantes detectó asociación estadísticamente significativa con el tipo de rinitis entre varios de los grupos de pacientes. Así, la identificación de factores irritantes inespecíficos como desencadenantes presentó 7,429 veces más riesgo de tener RAD que RAS (OR=7,429; I.C.95%=1,508-36,603; $p=0,021$), 3,076 veces mayor riesgo de tener RI que RAS (OR=3,076; I.C.95%=1,082-8,695; $p=0,030$) y 5,88 veces más riesgo de tener RI que RAL (O.R.=5,882; I.C.95%=1,394-24,390; $p=0,017$).

Finalmente el análisis de los cambios de temperatura indicó que aunque los pacientes con RI lo identificaron factor desencadenante de la rinitis con mayor frecuencia, no existen diferencias significativas con el resto de los grupos.

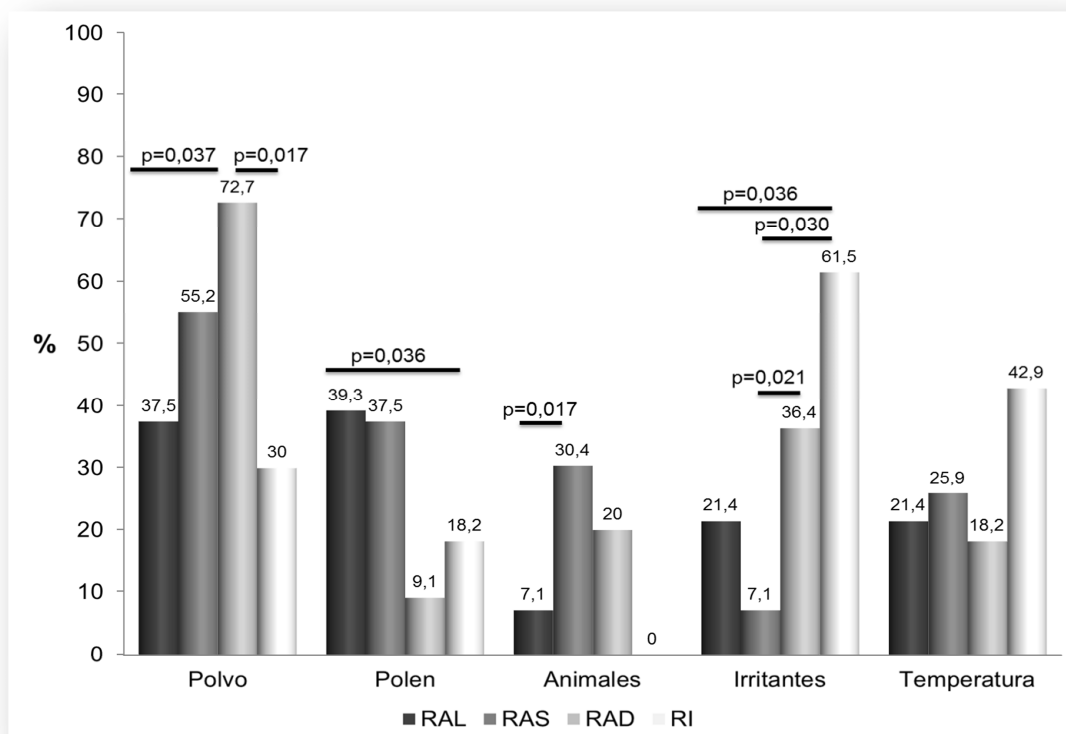


Figura 55. Factores desencadenantes en los grupos de estudio RAL, RAS, RAD y RI.

3.2.4 Comorbilidades

El análisis comparativo detectó una mayor presencia de conjuntivitis en los pacientes con RAS comparado con RAL, teniendo los pacientes con rinitis y conjuntivitis un riesgo 2,942 veces mayor de tener RAS que de tener RAL (OR=2,942; I.C.95%=1,121-7,722; $p=0,025$). Además existe una tendencia a una frecuencia superior de conjuntivitis en pacientes con RAS con respecto a RI y RAD.

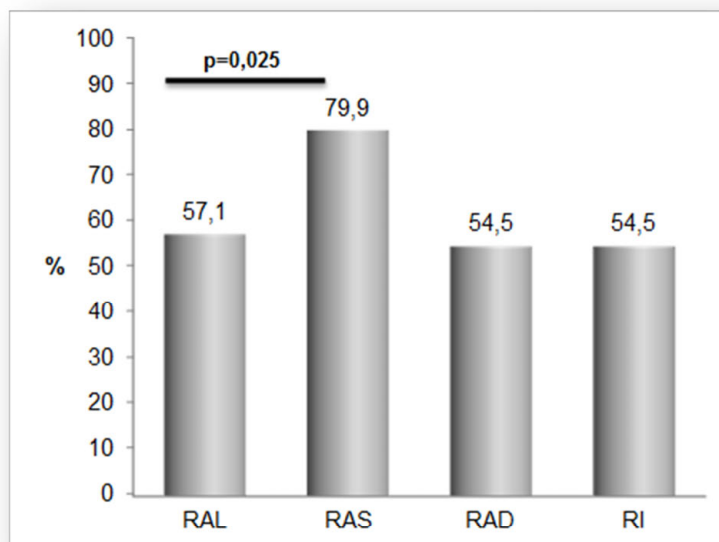


Figura 56. Frecuencia de conjuntivitis en los grupos de estudio RAL, RAS, RAD y RI.

Respecto al asma, el análisis evidenció que los pacientes con RAS presentaron rinitis con asma asociada con una mayor frecuencia comparado con el resto de los grupos siendo solo significativa respecto a los grupos RAS vs RI ($p=0,045$).

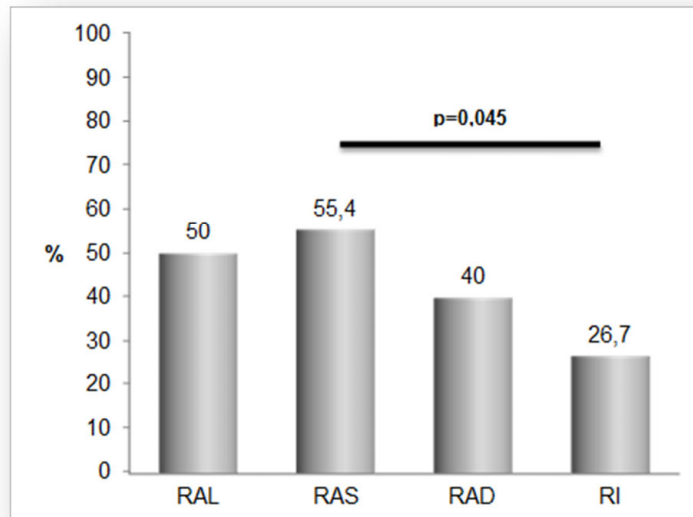


Figura 57. Frecuencia de asma en los grupos de estudio RAL, RAS, RAD y RI.

Finalmente, el análisis comparativo dos a dos no mostró diferencias significativas en el resto de comorbilidades: dermatitis atópica (DA), otitis, alergia a medicamentos, alergia a alimentos y alergia a AINE (Tabla 16).

4 ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RESPUESTA AL TPNE EN PACIENTES CON RAS, RAL, RAD, o RI.

En este objetivo se analizaron: la frecuencia de respuestas positivas al TPNE según el alérgeno y el grupo de estudio, la concentración de alérgeno, el patrón de sensibilización y tipo de respuesta al TPNE.

4.1 Distribución de frecuencias de respuesta positiva a cada alérgeno mediante TPNE en los grupos de estudio.

4.1.1 Estudio comparativo de todos los grupos.

Dado que ninguna RI por definición tuvo TPNE positivo, éste grupo fue excluido del análisis. Los resultados del estudio comparativo evidenciaron que en el grupo RAS los alérgenos que con mayor frecuencia provocaron una respuesta positiva en el TPNE fueron DP y olivo. En el grupo RAL el alérgeno más frecuente fue DP seguido de gramíneas, y en RAD fue el olivo. El análisis comparativo entre los tres grupos indicó que existían diferencias significativas entre los grupos en la respuesta en el TPNE a gramíneas ($p=0,0452$), olivo ($p<0,001$) y alternaria ($p=0,011$) (Figura 58).

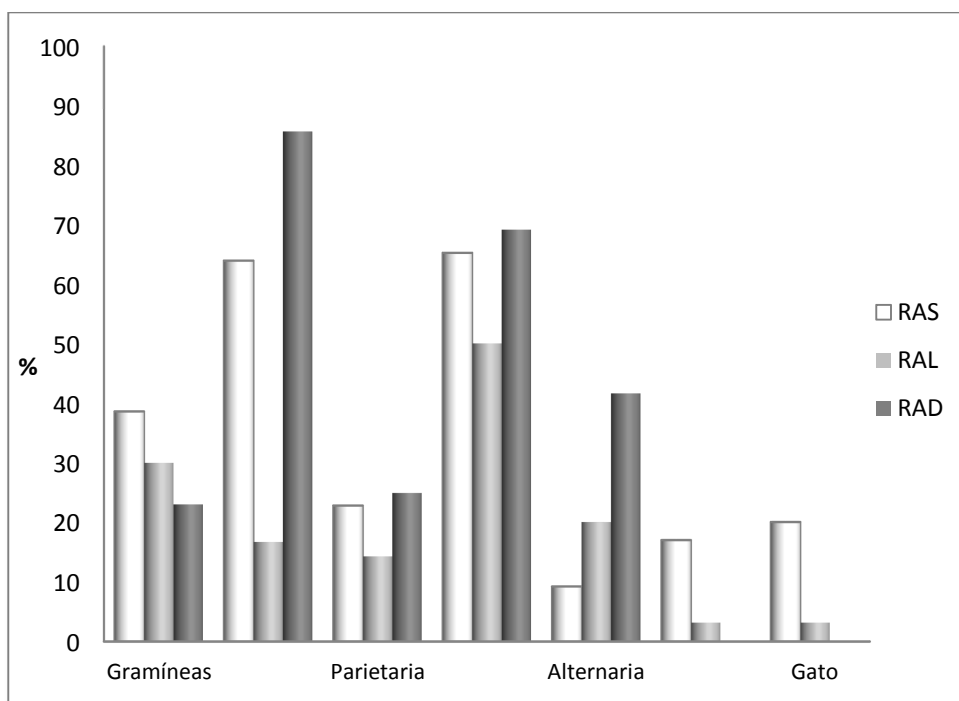


Figura 58. Porcentaje de TPN positivas en los tres grupos de estudio.

4.1.2 Estudio comparativo de los grupos dos a dos.

A. RAS vs RAL

El estudio comparativo entre RAS y RAL mostró una mayor frecuencia de positividad de los TPNE con DP, olivo y gramíneas en pacientes con RAS siendo solo significativo para el polen de olivo ($p=0,001$). Esto indica que los pacientes con TPNE positivo a polen de olivo tienen 8,889 veces más riesgo de tener RAS que RAL (OR: 8,889; IC 95%:3,050-25,907; $p=0,01$). En el caso de la alternaria el porcentaje de positividad fue mayor en el grupo RAL aunque sin diferencias significativas con RAS. (Figura 59).

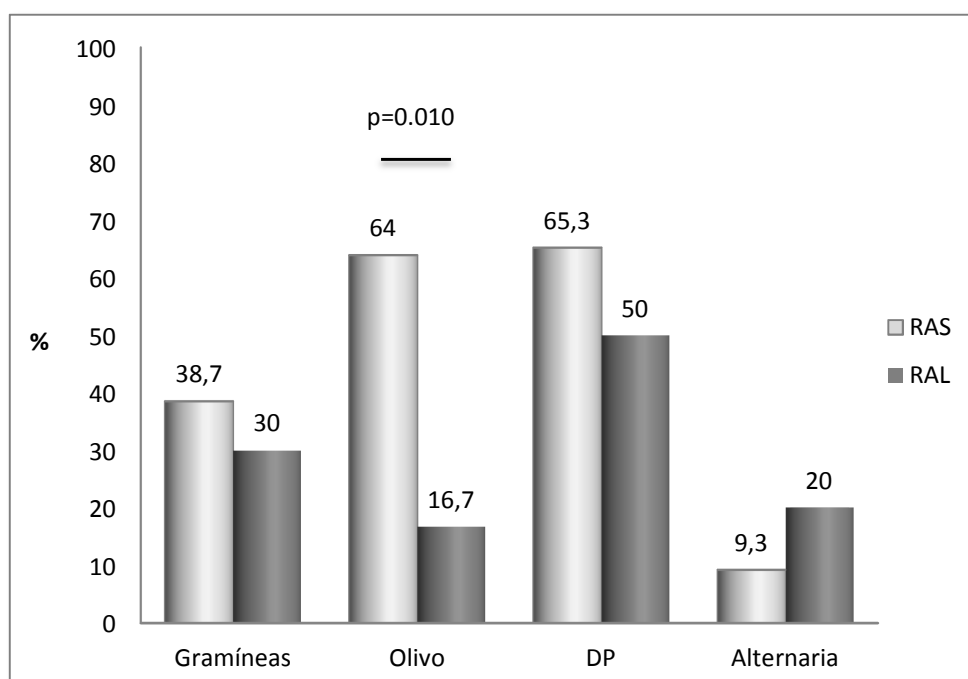


Figura 59. Porcentaje de TPNE positivas en los grupos RAS y RAL.

B. RAS vs RAD

Al comparar las respuestas positivas al TPNE con los diferentes alérgenos en pacientes con RAS y RAD se observó una mayor frecuencia de positividad a alternaria en pacientes con RAD ($p=0,010$). Los pacientes con TPNE positivo a alternaria tuvieron un riesgo 6,939 veces mayor de presentar RAD que RAS (OR=6,939; C 95%: 1,734-27,760; $p=0,010$) (Figura 60).

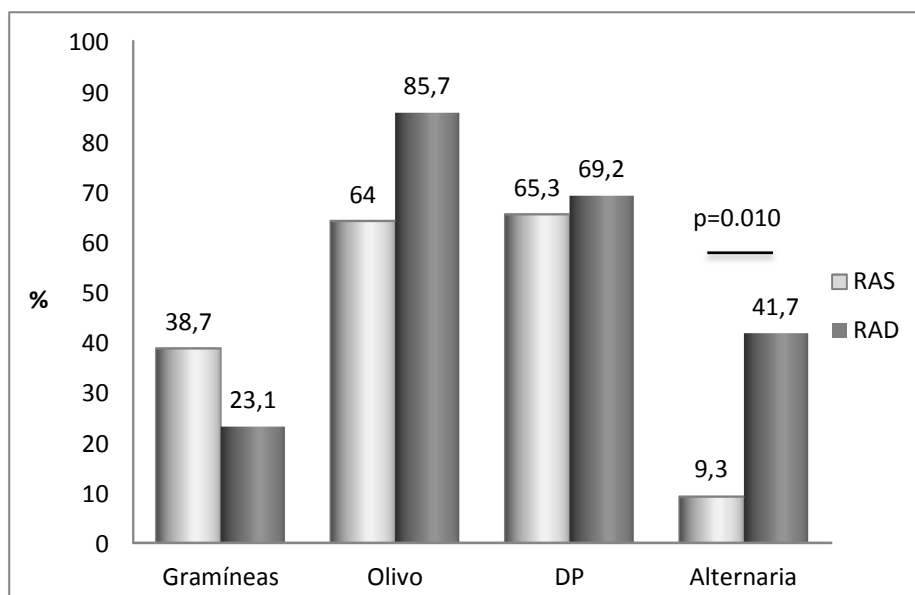


Figura 60. Porcentaje de TPNE positivas en los grupos RAS y RAD.

C. RAL vs RAD

Al comparar los resultados de los TPNE a los alérgenos testados en los pacientes con RAL y RAD se observó una mayor frecuencia de positividad con el polen de olivo en los RAD ($<0,001$). Así, los pacientes TPNE positivo a polen de olivo tuvieron 30 veces más riesgo de tener RAD que RAL (OR: 30,000; IC 95%: 5,067-177,616; $p<0,001$) (Figura 61).

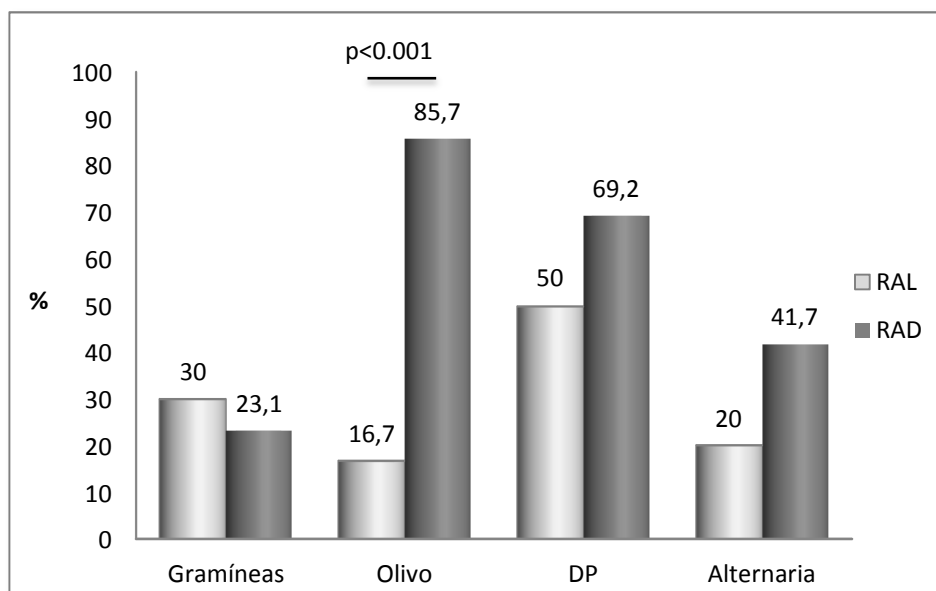


Figura 61. Porcentaje de TPNE positivas en los grupos RAL y RAD

4.2 Concentración de alérgeno desencadenante de respuesta positiva al TPNE.

El porcentaje de pacientes con respuesta positiva al TPNE aumentó a mayor concentración de alérgeno en todos los grupos. Los pacientes con RAS son los que con mayor frecuencia respondieron a dosis mas bajas de alérgeno como se observa en la Figura 62, no existiendo diferencias significativas entre los grupos.

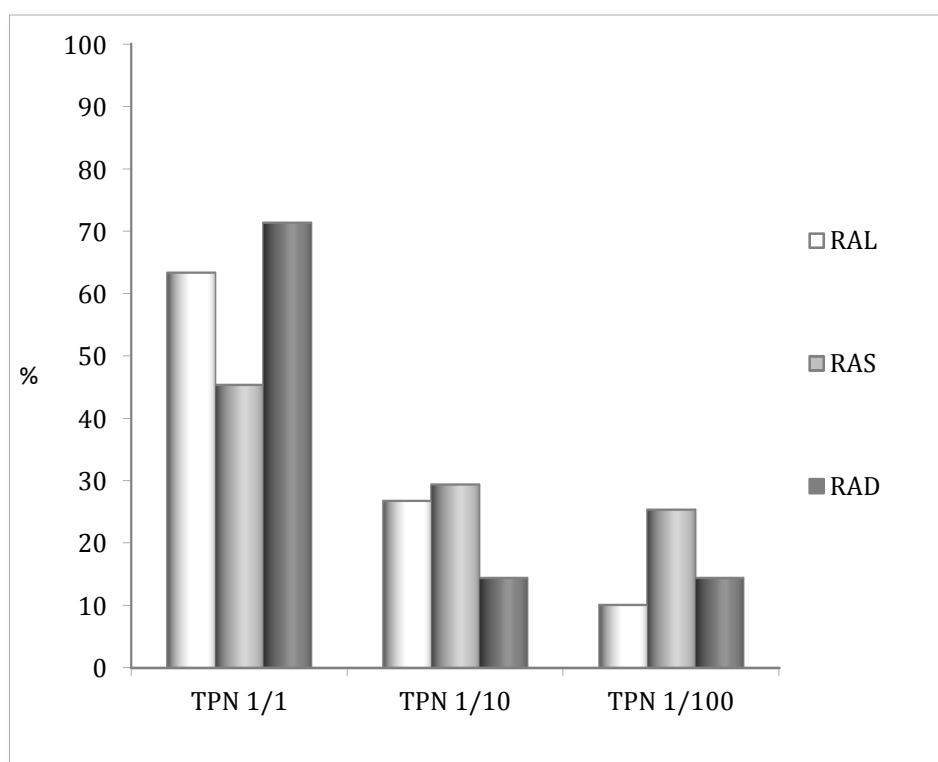


Figura 62. Dosis de alérgeno requeridas para obtener una respuesta positiva al TPNE en los grupos RAS, RAL y RAD.

4.3 Patrón de sensibilización (Monosensibilizados vs Polisensibilizados).

Al analizar el patrón de sensibilización en los pacientes con rinitis se observó un predominio de monosensibilización en los pacientes con RAL comparado con RAS y RAD y un predominio de polisensibilización en los pacientes con RAS y RAD, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 63).

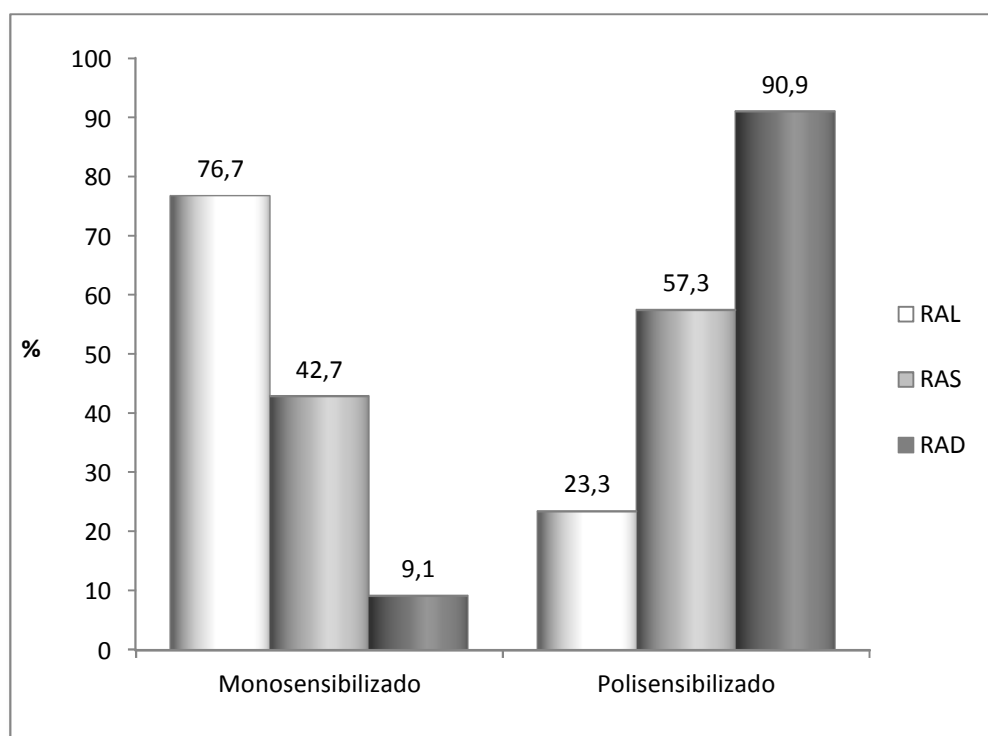


Figura 63. Frecuencia de monosensibilización vs polisensibilización establecidos por respuesta a positiva al TPNE en los grupos RAS, RAL y RAD.

El análisis comparativo dos a dos (RAS vs RAL) mostró que los pacientes polisensibilizados tuvieron 4,415 veces más riesgo de RAS que RAL (O.R. 4,415; IC95% 1,687-11,553; $p=0,002$).

Al comparar los grupos RAD vs RAL, se observó que los pacientes polisensibilizados tuvieron 32,857 veces más riesgo de tener RAD que RAL (O.R. 32,857; IC95% 3,558-303,413; $p=0,002$).

4.4 Tipo de respuesta nasal (Unilateral, Bilateral, Inmediata, Dual o Tardía) en los diferentes tipos de rinitis (RAL, RAS, RAD)

La distribución de frecuencias de la lateralidad de la respuesta nasal al TPNE (unilateral o bilateral) no mostró diferencias significativas en el estudio comparativo entre los grupos (Figura 64).

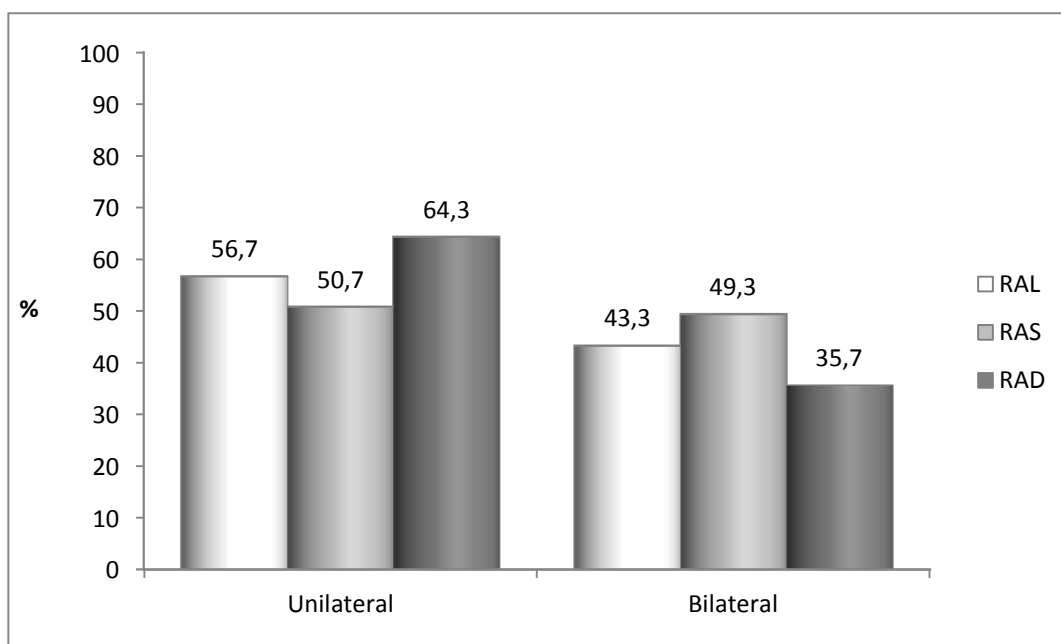


Figura 64. Tipo de respuesta nasal al TPNE (unilateral, bilateral) con alérgenos en los distintos grupos.

El análisis de la temporalidad de la respuesta nasal mostró una respuesta predominantemente inmediata en los tres grupos de pacientes, sólo observándose respuesta tardía en los pacientes con RAS. Además se observó respuesta dual en un pequeño porcentaje de pacientes (Figura 65) sin diferencias significativas entre los grupos.

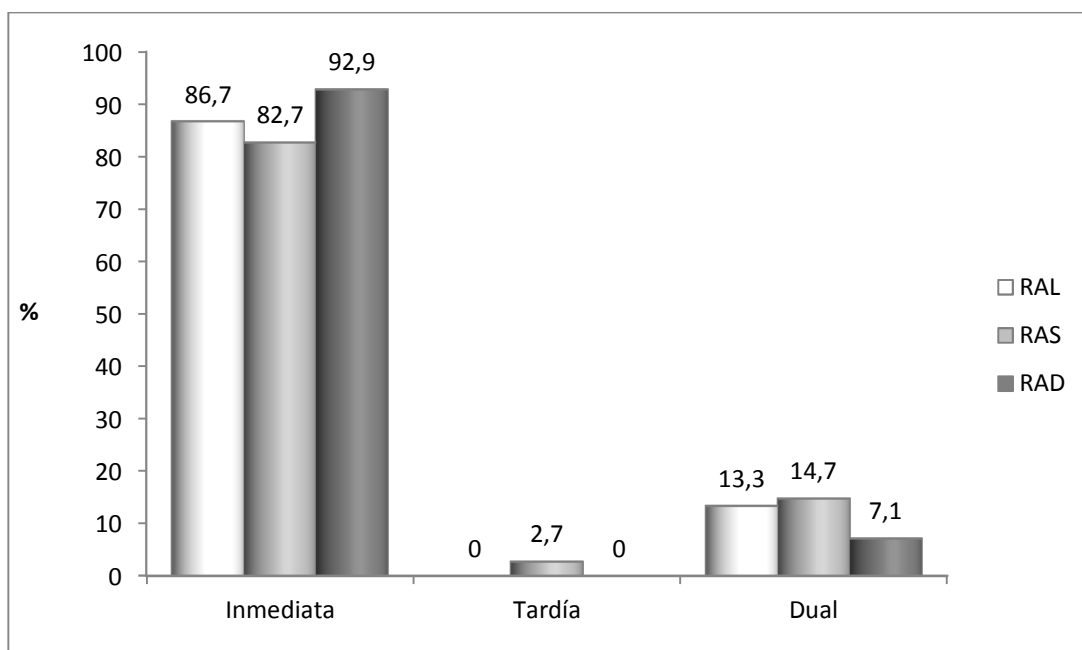


Figura 65. Tipo de respuesta nasal (inmediata, tardía, dual) al TPNE con alérgenos en los distintos grupos.

5 ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN PACIENTES JÓVENES DIAGNOSTICADOS DE RAS, RAL, RAD y RI A NIVEL LOCAL Y SISTÉMICO:

La fisiopatología de la rinitis viene determinada por una inflamación de la mucosa nasal a partir de la liberación de diferentes mediadores proinflamatorios que dan lugar a la aparición de los síntomas. Dichos mediadores son producidos por las células efectoras implicadas en la rinitis, tales como mastocitos, basófilos o eosinófilos. Para evaluar la respuesta inmunológica se realizaron aproximaciones a nivel del órgano diana y a nivel sistémico.

5.1 Análisis descriptivo de los grupos de pacientes

Para este objetivo se incluyeron 15 pacientes de cada grupo (RI, RAL, RAS y GC) excepto para el grupo RAD que sólo contaba con 14, con similares características demográficas. En la Tabla 17 se describen los datos demográficos y clínicos de cada grupo. Los alérgenos que produjeron sensibilización con mayor frecuencia en estos pacientes fueron DP y polen de olivo. Las comparaciones estadísticas indican que no existen diferencias para ninguna de estas variables entre los cuatro grupos incluidos.

Variable	RAS N=15	RAL N=15	RAD N=14	RI N=15
Género (Mujer, N, %)	8 (53,3)	10 (66,7)	9 (64,3)	10 (66,7)
Edad (Años, mediana, rango)	15 (12-20)	16 (13-20)	15 (11-20)	18 (12-20)
Hábitat urbano (N, %)	7 (46,7)	10 (66,7)	5 (35,7)	2 (13,3)
Mascota (N,%)	7 (46,7)	8 (53,3)	4 (28,6)	6 (38,5)
Antecedentes familiares de atopia (N,%)	10 (66,7)	7 (46,7)	10 (69,2)	8 (50)
No fumadores	14 (93,3)	14 (93,3)	13 (92,9)	13 (86,7)
Edad inicio rinitis (Años, mediana, rango)	10 (1-18)	12 (4-17)	13 (3-18)	14 (7-19)
Síntomas Nasales (N,%)				
Rinorrea	13 (86,7)	11 (73,3)	8 (60)	13 (85,7)
Estornudos	14 (93,3)	12 (80)	8 (60)	9 (57,1)
Obstrucción	9 (60)	5 (33,3)	8 (60)	12 (78,6)
Prurito	12 (80)	10 (66,7)	6 (40)	3 (21,4)
Duración síntomas (Años, mediana, rango)	5 (1-16)	4 (1-15)	2 (1-12)	3 (1-10)
Intensidad Rinitis (N,%)				

Leve	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (23,1)	8 (53,3)
Moderada	9 (60)	9 (60)	11 (76,9)	6 (40)
Grave	2 (13,3)	2 (13,3)	0 (0)	10 (6,7)
Frecuencia Rinitis (N,%)				
Intermitente	17 (22,6)	3 (20)	3 (23,1)	1 (6,7)
Persistente	58 (77,4)	12 (80)	11 (76,9)	14 (93,3)
Periodicidad Rinitis (N,%)				
Estacional	3 (20)	3 (20)	3 (21,4)	3 (20)
Perenne	12 (80)	12 (80)	11 (78,6)	12 (80)
Evolución Intensidad en dos años (N,%)				
Sin cambios	7 (46,7)	4 (26,7)	6 (42,9)	4 (30)
Mejoría	5 (33,3)	7 (46,6)	4 (28,6)	8 (50)
Empeoramiento	3 (20)	4 (26,7)	4 (28,6)	3 (20)
Comorbilidades				
Conjuntivitis	12 (80)	9 (60)	8 (54,5)	8 (54,5)
Asma	8 (53,3)	8 (53,3)	6 (40)	4 (26,7)
Dermatitis atópica	2 (14)	0 (0)	3 (18,2)	2 (9,1)
Otitis	0 (0)	1 (7)	1 (9,1)	2 (9,1)
Alergia medicamentos	1 (7)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)
Alergia AINE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alergia alimentos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)

Tabla 17. Datos demográficos y clínicos de los diferentes grupos.

5.2 Monitorización de la respuesta inmunológica local tras la realización del TPNE mediante la determinación de PCE, triptasa, IgE total e IgE específica en lavado nasal.

En este trabajo se realizó una monitorización de la respuesta inflamatoria nasal en pacientes con RAS, RAL, RAD, y RI y además en un grupo de sujetos sanos sin rinitis (GC). De estos se obtuvieron muestras de lavado nasal previo a la realización del TPNE y a los 15, 60 (1h) y 1440 minutos (24h) tras la realización del mismo. En el sobrenadante de estos lavados nasales se analizaron los niveles de PCE, como marcador de actividad de eosinófilos, triptasa como marcador de mastocitos y/o basófilos e IgE total e IgE específica.

5.2.1 Monitorización de la respuesta inflamatoria local mediante determinación de PCE

Los resultados de PCE (ng/mL) en el sobrenadante de los lavados nasales a diferentes tiempos se detallan en la Tabla 18.

Resultados

Grupo	PCE _{pre}	PCE _{15m}	PCE _{1h}	PCE _{24h}
RAS	2 (0,6-2,64)	2,18 (0,6-3)	9,51 (5,15-25)	2,6 (0,9-5)
RAL	0,6 (0,5-2,21)	0,6 (0,5-2,21)	2,38 (0,5-8,75)	0,7 (0,5-2,43)
RAD	0,7 (0,5-0,85)	0,6 (0,5-0,85)	3,87 (2,07-15)	1 (0,5-3)
RI	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,8)	0,5 (0,5-6,0)	0,7 (0,47-0,8)
CONTROL	0,5 (0,5-0,8)	0,5 (0,5-0,8)	0,5 (0,5-1,9)	0,7 (0,4-2,4)

Tabla 18. Media y rango intercuartílico de PCE nasal en ng/mL durante la monitorización de la TPNE.

El análisis comparativo de los diferentes grupos a nivel basal indicó la existencia de niveles significativamente más elevados de PCE en RAS y RAD respecto a RI ($p<0,001$ y $p=0,011$ respectivamente).

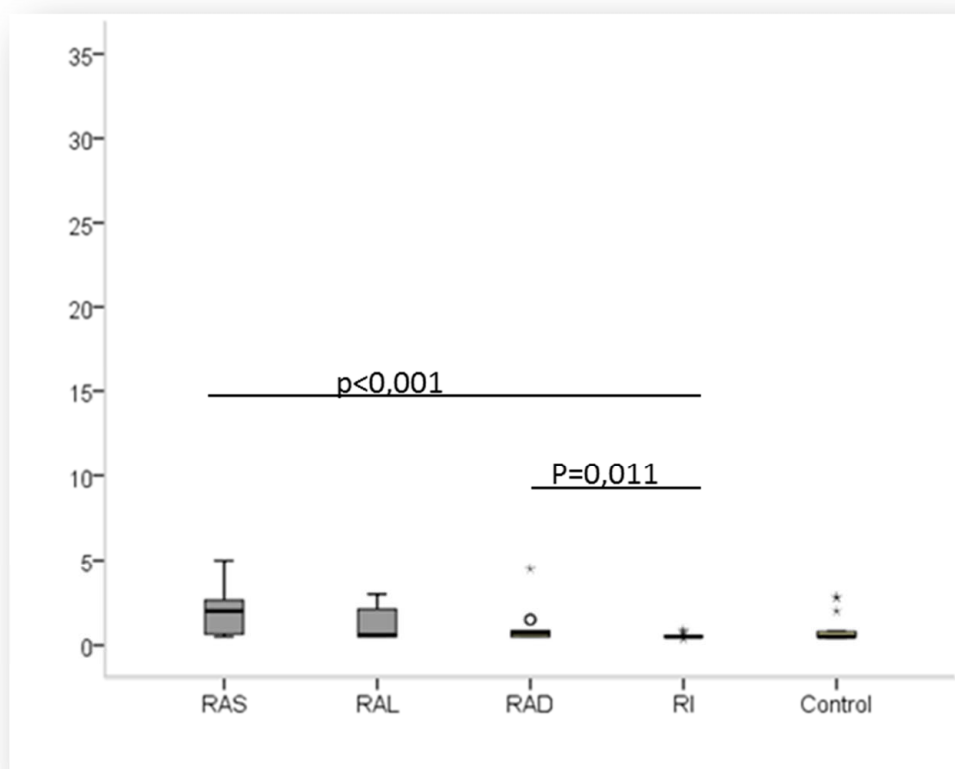


Figura 66. Niveles de PCE a nivel basal en los 5 grupos analizados.

Estudios comparativos para muestras relacionadas mediante el test no paramétrico de Wilcoxon indicaron que existía un incremento significativo de PCE a los 60 minutos de la realización del TPNE detectable en pacientes con RAS, RAL y RAD (Figura 67).

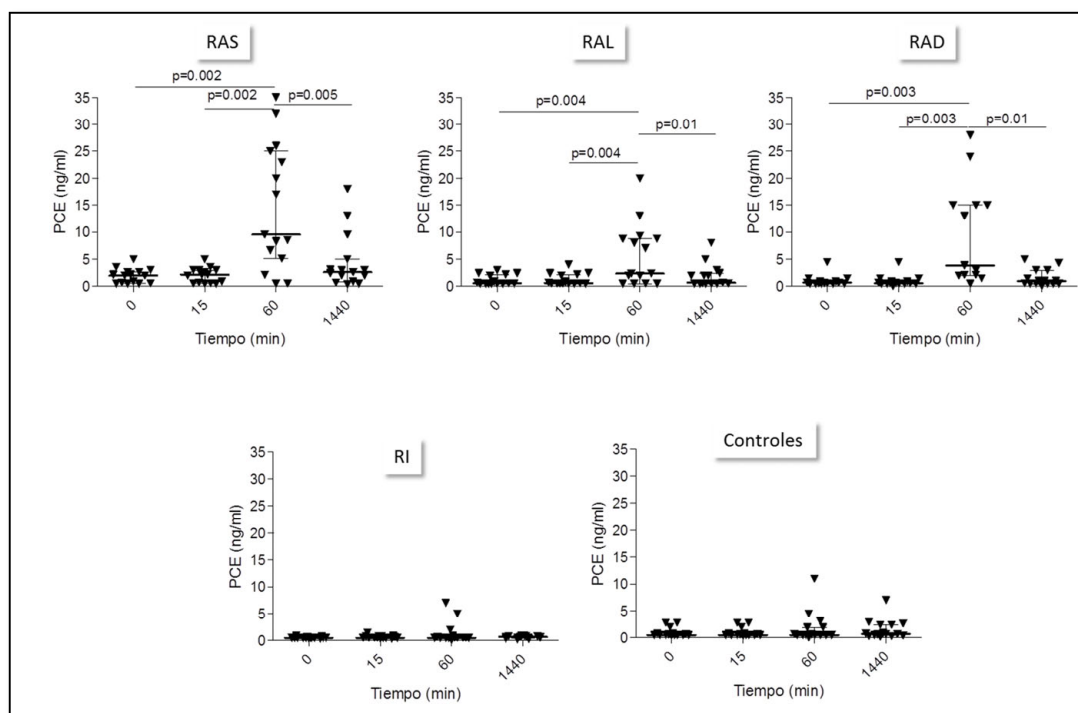


Figura 67. Niveles del PCE en los distintos grupos a diferentes tiempos tras la realización del TPNE.

5.2.2 Monitorización de la respuesta inflamatoria local mediante determinación de triptasa

Los resultados expresados en mediana y RInt del análisis de la triptasa en el sobrenadante de los lavados nasales a diferentes tiempos se detallan en la Tabla 19.

Grupo	Triptasa _{pre}	Triptasa _{15m}	Triptasa _{1h}	Triptasa _{24h}
RAS	0,5 (0,5-0,7)	1,9 (1,5-2)	1 (0,5-1,09)	0,6 (0,5-1)
RAL	0,5 (0,4-0,5)	0,8 (0,5-0,9)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,4-0,6)
RAD	0,5 (0,5-0,7)	0,9 (0,5-1,8)	0,5 (0,5-0,8)	0,6 (0,5-0,8)
RI	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,7)
CONTROL	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,5)

Tabla 19. Media y rango intercuartílico de triptasa nasal en ng/mL durante la monitorización de la TPNE.

El análisis comparativo de los diferentes grupos a nivel basal, mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney, no mostraron diferencias significativas entre grupos.

Estudios comparativos para muestras relacionadas mediante el test no paramétrico de Wilcoxon mostraron un incremento significativo de la triptasa a los 15 minutos de la realización del TPNE detectable en pacientes con RAS, RAL y RAD. Dicho

aumento se mantuvo a los 60 minutos de la realización del TPNE solo en RAS (Figura 68).

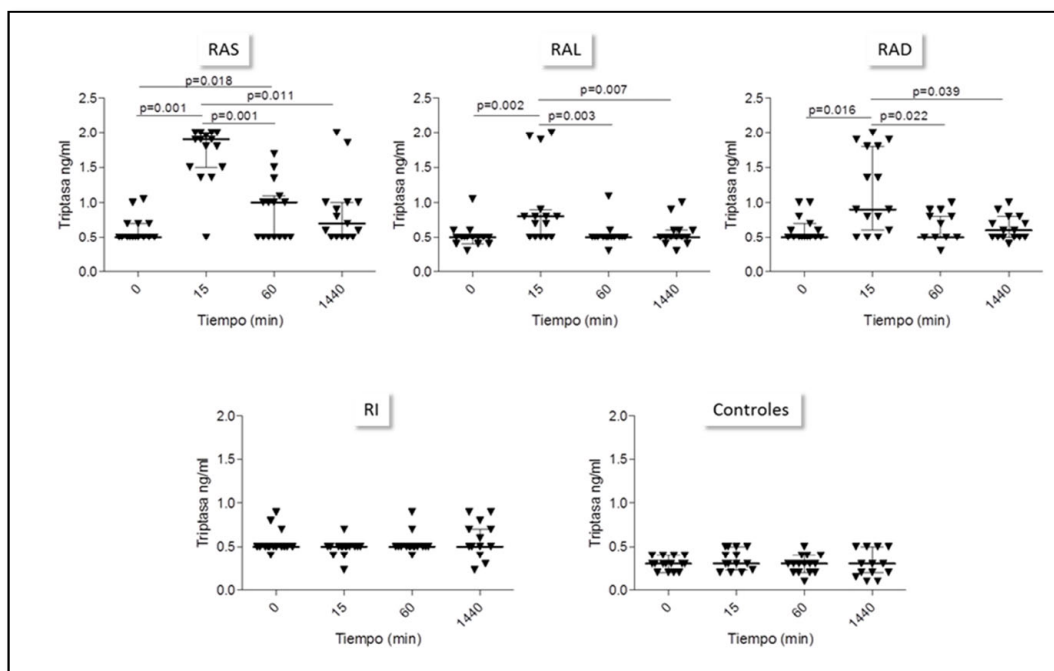


Figura 68. Niveles de triptasa en los distintos grupos a diferentes tiempos tras la realización del TPNE.

5.2.3 Monitorización de la respuesta inflamatoria local mediante determinación de IgE total e IgE específica

El análisis de los resultados de IgE total no mostró diferencias significativas entre los diferentes grupos a nivel basal, ni modificaciones en los diferentes tiempos evaluados tras la realización del TPNE (datos no representados en tabla ni en figuras).

Posteriormente, se analizaron los niveles de IgE específica frente a los alérgenos más frecuentemente implicados en estos pacientes, DP y olivo. Los resultados expresados en mediana y RInt del análisis de la IgE específica en el sobrenadante de los lavados nasales a diferentes tiempos se detallan en la Tabla 20.

Grupo	IgE especif _{pre}	IgE especif _{15m}	IgE especif _{1h}	IgE especif _{24h}
RAS	0.1 (0.0-0.1)	0.2 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.1)	0.2 (0.1-0.2)
RAL	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)	0.1 (0.0-0.1)	0.2 (0.1-0.2)
RAD	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)	0.1 (0.0-0.1)	0.2 (0.1-0.2)
RI	0.1 (0.0-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.2)
CONTROL	0.0 (0.0-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.1)	0.1 (0.1-0.2)

Tabla 20. Media y rango intercuartílico de IgE específica nasal a olivo y DP durante la monitorización de la provocación nasal.

El análisis comparativo de los diferentes grupos a nivel basal no mostró diferencias significativas.

Estudios comparativos para muestras relacionadas mostraron un incremento significativo de la IgE específica a las 24 horas de la realización del TPNE en pacientes con RAS, RAL y RAD. Además, dicho incremento se detectó ya a los 60 minutos en el grupo de RAS y RAD (Figura 69).

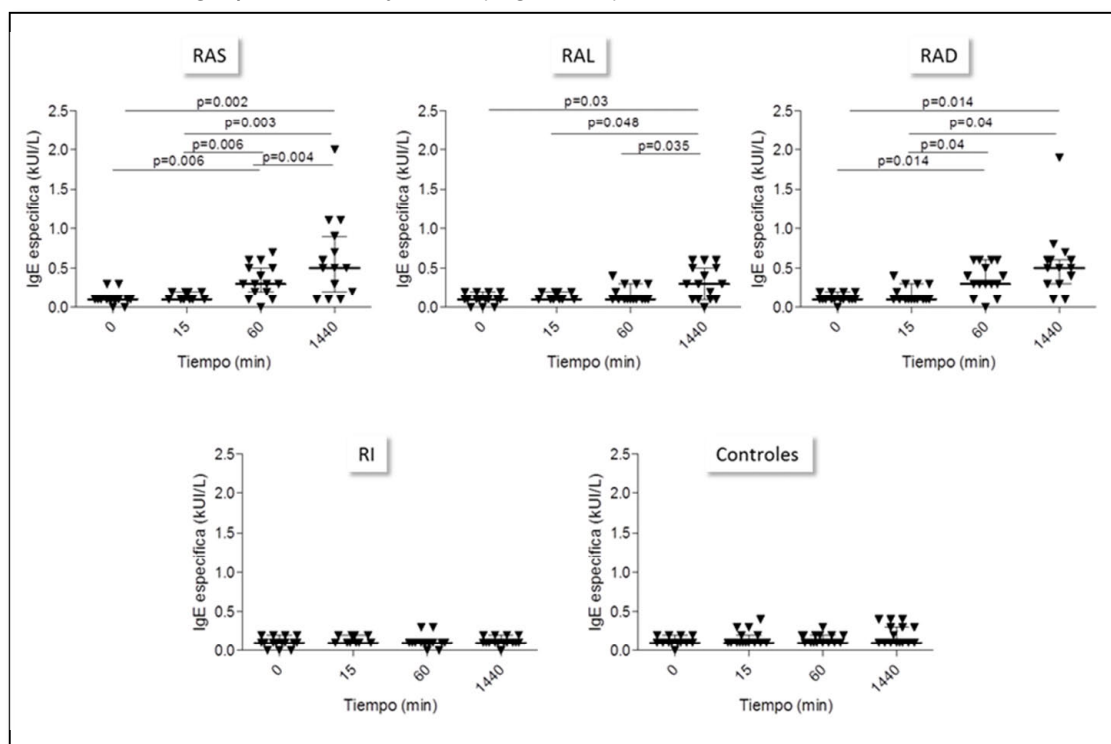


Figura 69. Niveles de IgE específica en los distintos grupos a diferentes tiempos tras la realización del TPNE.

5.3 Análisis de la respuesta inmunológica a nivel sistémico mediante la determinación de la activación de basófilos tras la estimulación *ex vivo* con alérgenos.

El test de activación de basófilos (TAB) ha demostrado su utilidad para la evaluación de la respuesta IgE específica a alérgenos y haptenos. En este trabajo se analizó la respuesta de los basófilos periféricos tras la estimulación *ex vivo* con alérgenos en los diferentes grupos (RAS, RAL, RAD y RI) así como en un grupo de sujetos sanos sin rinitis (GC) descritos en el punto 5.1. Para estos estudios se utilizaron los alérgenos que con mayor frecuencia produjeron sensibilización en estos pacientes (DP y olivo).

5.3.1 Análisis de la concentración óptima de alérgeno en el TAB

En este estudio, para la selección de basófilos se utilizaron dos marcadores específicos CCR3 y CD203c, y la activación se determinó a partir de la expresión del marcador de superficie CD63. Los resultados se expresaron como índice de estimulación (IE) que se calculó a partir del cociente entre el porcentaje de células que expresaron CD63 tras el estímulo alérgénico y el porcentaje de células que expresaron el CD63 de forma espontánea. En la Figura 70 y Figura 71 se representa la estrategia de adquisición de basófilos activados en el TAB.

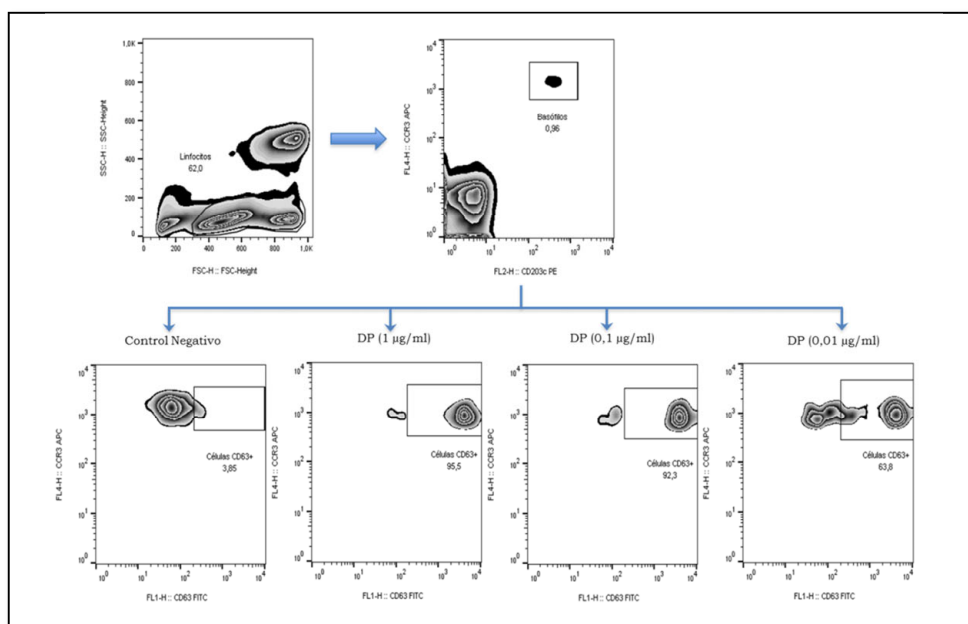


Figura 70. Estrategia de adquisición del TAB con DP en un paciente positivo.

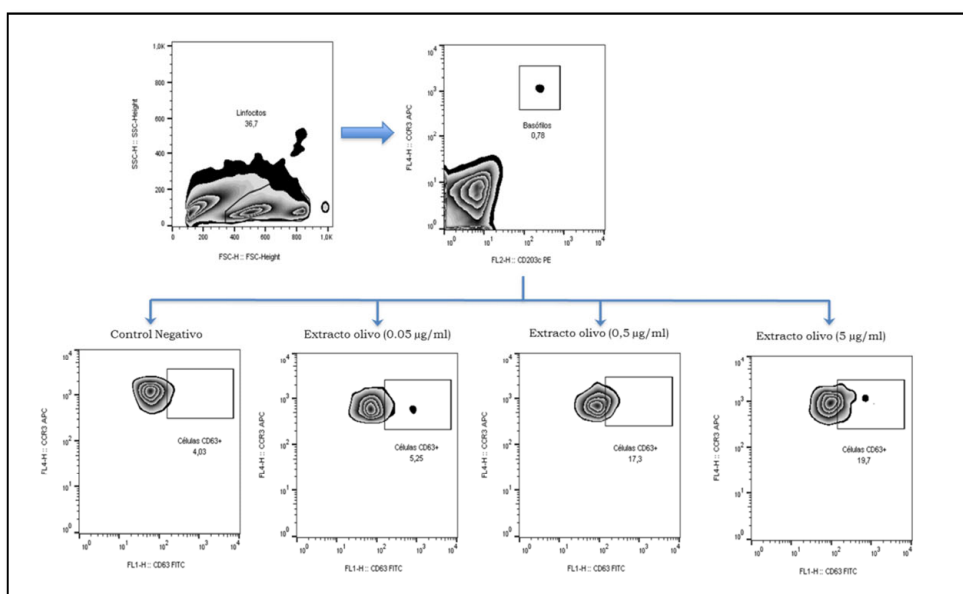


Figura 71. Estrategia de adquisición del TAB con extracto de olivo en un paciente positivo.

En primer lugar se determinó la concentración óptima del alérgeno que no indujo una respuesta inespecífica, ni tóxica, para lo cual se realizó una curva dosis-respuesta para DP y olivo (Figura 72). Los resultados indicaron que 0,01 $\mu\text{g/mL}$ fue la concentración óptima en ambos alérgenos.

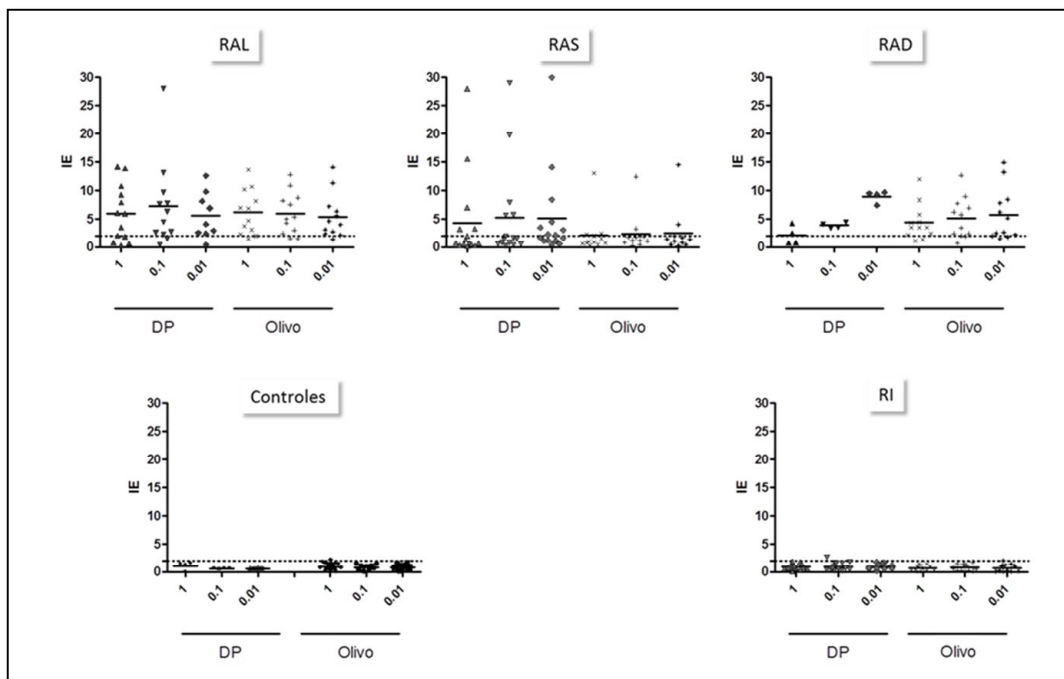


Figura 72. Curvas dosis-respuesta para DP y Olivo en los diferentes grupos estudiados.

5.3.2 Comparación de los resultados de TAB entre los diferentes grupos

Los resultados expresados en mediana y RInt del análisis del TAB se detallan en la Tabla 21.

Grupo	TAB DP	TAB Olivo
RAS	0.1 (0.0-0.1)	0.2 (0.1-0.2)
RAL	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)
RAD	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)
RI	0.1 (0.0-0.2)	0.1 (0.1-0.2)
CONTROL	0.0 (0.0-0.2)	0.1 (0.1-0.2)

Tabla 21. Media y rango intercuartílico de TAB a olivo y DP.

Los estudios comparativos de los IE entre los diferentes grupos, mostraron incrementos significativos en el IE de basófilos en los grupos RAS, RAL y RAD comparados con RI y el grupo control (Figura 73).

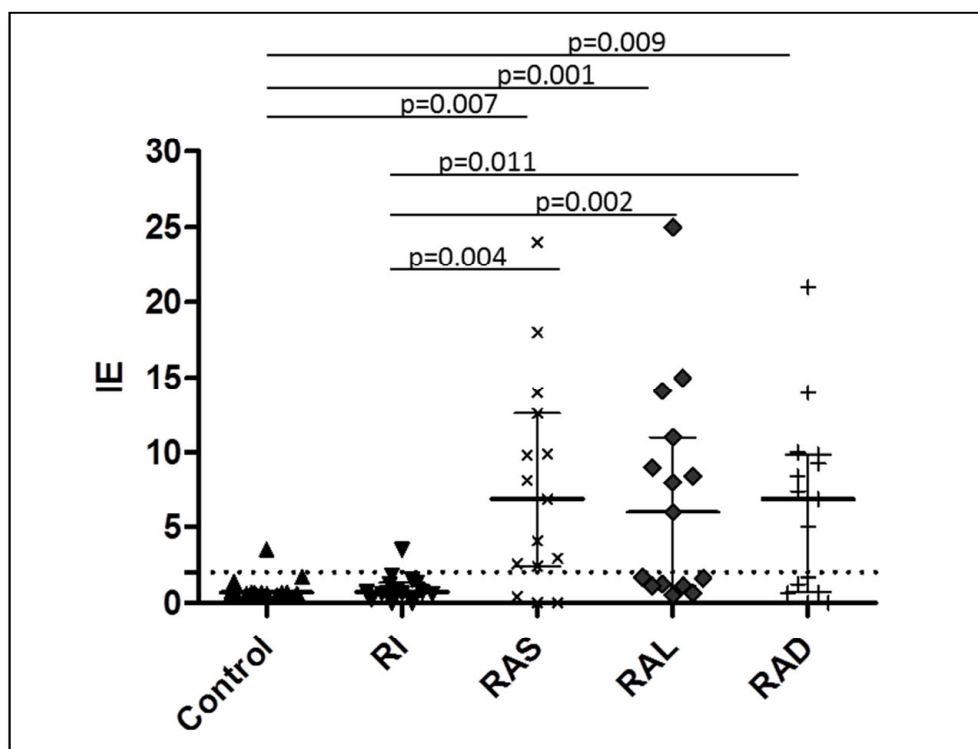


Figura 73. Datos individuales, mediana y rango intercuartílico de los IE en los diferentes grupos estudiados.

El resultado de TAB se consideró positivo cuando $IE > 2$. Los estudios comparativos de los porcentajes de resultados positivos entre los diferentes grupos, realizados mediante test de la Chi-cuadrado, mostraron diferencias significativas de los grupos RAS, RAL y RAD con respecto a RI (Figura 74).

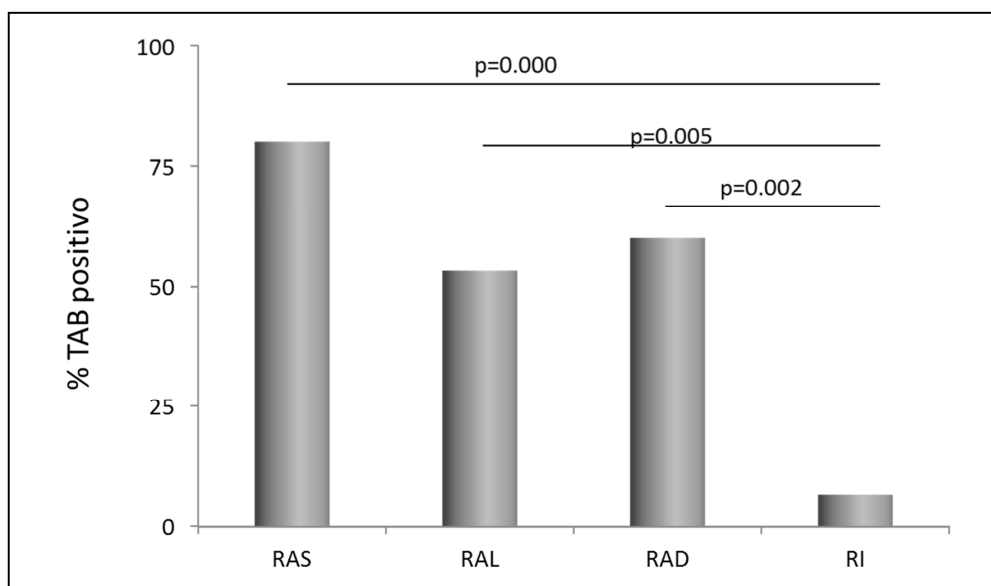


Figura 74. Porcentaje de individuos con un TAB positivo en los diferentes grupos estudiados.

Por último se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del TAB en cada grupo y los resultados se detallan en la Tabla 22. Se observa una mejor sensibilidad, VPP y VPN en el RAS y RAD seguido de RAL.

Grupo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RAS	80%	93.3%	92.3%	82.3%
RAL	53.3%	93.3%	80%	66.7%
RAD	60%	93.3%	90%	70%
RI	6.7%	93.3%	0%	93.3%

Tabla 22. Valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del TAB en cada uno de los grupos estudiados.

DISCUSIÓN

La RA constituye un importante problema de salud a nivel global, con más de 600 millones de pacientes afectados en todo el mundo y una prevalencia del 20-40% de la población general (*Asher, 1998; Bousquet, 2001*). Afecta a sujetos de todas las edades, grupos étnicos y países, con un claro predominio en jóvenes menores de 30 años. Esta patología tiene un alto grado de asociación a otras enfermedades o comorbilidades como conjuntivitis, rinosinusitis-poliposis nasal crónica y asma bronquial (*Bousquet, 2001; Bousquet, 2008b*). El documento ARIA reconoce a la RA como factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial y de síntomas asmáticos graves (*Bousquet, 2001*). Todo ello produce un gran impacto en la calidad de vida laboral, familiar y de ocio de los pacientes, con un importante deterioro del rendimiento escolar o laboral, un aumento del gasto económico a nivel sanitario.

En los últimos años se ha definido un nuevo fenotipo de RA, denominado rinitis alérgica local (RAL) en pacientes clasificados en el pasado como no alérgicos. La RAL se caracteriza por presentar síntomas clínicos de RA, junto a pruebas alérgicas cutáneas/séricas negativas y respuesta alérgica localizada en la mucosa nasal. La descripción de esta nueva entidad ha puesto de manifiesto la necesidad de la aplicación de una nueva aproximación diagnóstica al paciente con rinitis, y la realización de estudios para mejorar la caracterización o fenotipado clínico-demográfico e inmunológico de los pacientes. El diagnóstico de RA basado en una historia clínica compatible (que incluya los criterios clínicos recomendados en el documento ARIA), junto con la presencia de pruebas alérgicas cutáneas y/o IgE específica sérica positiva a aeroalérgenos se muestra claramente insuficiente para la identificación de pacientes con RAL. En este sentido los estudios inmunológicos realizados en pacientes con RAL han sido de gran ayuda revelando la existencia de una respuesta alérgica nasal con respuesta inflamatoria Th₂ (*Powe, 2001; Powe, 2003; Powe, 2004; Rondon, 2007; Rondon, 2008*), producción local de anticuerpos IgE específicos (*Huggins, 1975; Rondon, 2007; Rondon, 2008*), producción nasal de mediadores inflamatorios y citoquinas (*Rondon, 2009; Lopez, 2010*), una respuesta positiva a la prueba de provocación nasal específica con alérgenos (*Carney, 2002; Wedback, 2005; Rondon, 2007; Rondon, 2008*), y la existencia de activación específica de basófilos (*Gomez, 2013*).

Los estudios realizados hasta el momento indican que la RAL es una enfermedad que suele afectar a sujetos jóvenes, y que suele asociarse con frecuencia a otras patologías respiratorias como conjuntivitis y asma (*Fuiano, 2012; Rondon, 2012a;*

Rondon, 2014). Sin embargo, aunque la población pediátrica constituye un grupo de estudio muy importante, ya que esta patología comienza en muchos casos en la infancia y afecta mayoritariamente a población joven, por el momento no existen estudios realizados en esta población. Por ello en este trabajo nos hemos centrado en el análisis de pacientes con un rango de edad inferior a 20 años.

Con el trabajo realizado en esta tesis se ha pretendido fundamentalmente desarrollar un estudio detallado sobre las características demográficas, clínicas e inmunológicas de la rinitis en una población de niños y jóvenes, de las patologías asociadas o comorbilidades, así como de la respuesta inmunológica específica tanto a nivel sistémico como en el órgano diana. Para ello, nos propusimos estudiar y caracterizar cuatro fenotipos diferentes de rinitis: RAS, RAL, RAD y RI.

Dada la complejidad de la respuesta inmunológica y la heterogeneidad de los pacientes con rinitis, empleamos unos criterios de exclusión rigurosos, haciendo hincapié en no seleccionar pacientes con enfermedades inmunológicas, endocrinológicas u oncológicas, rinitis infecciosa, rinosinusitis-poliposis nasal, o que hubiesen estado en tratamiento con fármacos potencialmente productores de síntomas de rinitis. Para evitar sesgos de inclusión, en el estudio decidimos incluir tanto pacientes con formas persistentes como intermitentes de rinitis.

En este trabajo se han evaluado 134 pacientes de edad igual o inferior a 20 años, con síntomas compatibles con rinitis (obstrucción nasal, estornudos, prurito, hidrorrea) y que fueron remitidos a una Unidad de Alergología para valoración en un periodo de dos años. En estos pacientes se realizó estudio alergológico completo tanto *in vivo* como *in vitro*.

En la actualidad existen pocos trabajos que evalúen en profundidad las características de los pacientes jóvenes con rinitis a nivel nacional. En el grupo total de pacientes de nuestro estudio, un 60,4% ellos fueron mujeres, con una media de edad de 16 años, siendo casi el 70% de hábitat urbano, no fumadores (94%) y con mascota en su domicilio en el 44% de los casos. Si comparamos estos datos con un estudio realizado a nivel de los Servicios de Alergología en nuestro país (Alergológica 2005) en el que se evaluaron 917 niños menores de 14 años (Ibanez, 2009), encontramos cifras similares a las detectadas en nuestro estudio con un 62% de pacientes de hábitat urbano y un 32% tenían mascota. Sin embargo la distribución de sexos mostró un número inferior de mujeres en el estudio de Ibáñez (45%) frente a un 60,4% en nuestro estudio, y la edad media de inicio de los síntomas de rinitis fue inferior (9 *versus* 11 años), teniendo en cuenta que en el

estudio de Ibáñez los pacientes eran todos menores de 14 años. La rinitis antes de la adolescencia suele tener un predominio masculino a razón 2:1, y según avanza la edad este predominio se invierte a favor del género femenino (*Bousquet, 2001*). Dado que la media de edad de nuestra población es de 16 años, el predominio femenino es esperable, y es similar al encontrado en nuestro país en población adulta con rinitis en la que existe un porcentaje de mujeres del 55% (*Navarro, 2009*).

Cuando los pacientes fueron separados por razón de los resultados del estudio alergológico inicial (EA+ vs. EA-), se observó un predominio de mujeres ligeramente superior en el grupo de los pacientes con EA- aunque sin diferencias significativas. Respecto a la edad de inicio de la enfermedad, los pacientes con EA+ tenían una edad inferior a los EA- en el momento del diagnóstico, con mayor tiempo de evolución de la enfermedad aunque sin existir diferencias significativas. Otro dato observado fue la existencia de un porcentaje mayor de pacientes con antecedentes familiares de atopia en el grupo con el EA+. Este hecho ya es conocido puesto que el desarrollo de atopia es mayor en pacientes con antecedentes familiares (*Bousquet, 2014*). Así mismo, la atopia de uno de los progenitores es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de RA (*Westman, 2013*).

El análisis comparativo de las características demográficas y clínicas en los cuatro fenotipos de rinitis estudiados mostró un perfil de sujetos del género femenino, con vivienda en medio urbano, tenencia de mascota, antecedentes familiares de atopia y ausencia de hábito tabáquico. Estos resultados parecen indicar que los antecedentes familiares de atopia no son un factor diferenciador entre RA y RNA en nuestro grupo de estudio, al contrario de lo observado en trabajos realizados en adultos donde se detectó una mayor frecuencia de atopia familiar en pacientes con RAS y RAL que en pacientes con RI (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Bogas, 2014*).

En cuanto a la edad de inicio de la rinitis, fue interesante comprobar que en el 50% de los pacientes la rinitis se inició en edad escolar (<12 años). Los pacientes con RAS fueron los que presentaron una edad de inicio menor (10 años), seguidos de los pacientes con RAL, siendo los pacientes con RI los que presentaron una edad de inicio significativamente mayor (14 años). El grupo con RI fue el de mayor edad de inicio, el de mayor edad en el momento de diagnóstico y el menos numeroso. Estos hallazgos confirman los resultados de estudios previos realizados en adultos (*Rondon, 2012a*) donde la RI fue el fenotipo predominante en adultos de mayor

edad (>30 años), y el que con menor frecuencia refería su inicio en la infancia, a edades inferiores a 14 años.

Dentro de la evaluación de los síntomas más frecuentes en el total de nuestro grupo de estudio (n=134), la rinorrea y los estornudos fueron los más frecuentes. Respecto a la gravedad, el 70% de nuestros pacientes tuvieron síntomas nasales moderados-graves. Este dato es muy importante, puesto que la gravedad de los síntomas nasales puede influir en la aparición e intensidad de los síntomas bronquiales, constituyendo un factor de riesgo fundamental en el desarrollo posterior de asma (*Bousquet, 2008b; Roberts, 2013*) (*Keil, 2010*). De hecho, en un trabajo reciente realizado en 5003 niños preescolares portugueses (3-5 años) se estudió la asociación entre la presencia de sibilancias y rinitis teniendo en cuenta la gravedad y persistencia de la misma. Se observó que los niños con rinitis tenían un O.R. de 4 (I.C. 95%: 3.4-4.5) para la presencia de sibilancias, con un mayor número de episodios en aquellos niños con rinitis moderada-grave (*Pereira, 2015*). Dicho esto, los datos observados en nuestro estudio revelan que la mayoría de los sujetos tuvieron síntomas persistentes (79,1%), perennes (74,6%) y que evolucionaron al empeoramiento o a la no mejoría de los síntomas en el 58,2%. Por tanto, estos pacientes constituyen un grupo en el que, según la evidencia bibliográfica, tendrán un mayor riesgo futuro de desarrollar síntomas bronquiales por lo que es necesario un seguimiento periódico y la evaluación de síntomas y función de vías aérea inferior en todos ellos.

Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, se observó que en el momento de la consulta los pacientes llevaban una media de 5 años. Este dato, unido a la persistencia e intensidad de los síntomas referidos por mayoría de los pacientes, pone de manifiesto la importancia de la identificación temprana de la patología y la evaluación de vía aérea inferior.

Respecto a la presentación clínica de la rinitis, cuando los pacientes fueron clasificados en función del estudio alergológico inicial, el perfil de síntomas en los sujetos con EA+ fue los estornudos seguido del prurito mientras que en EA- fue rinorrea. El estudio comparativo entre EA+ y EA- reveló que el prurito fue el único síntoma diferenciador entre ambas entidades, presentando un riesgo 6 veces superior de tener un EA+. Por tanto, en un paciente joven con prurito nasal acompañado o no de estornudos se debe sospechar que el estudio alergológico será positivo con mayor probabilidad.

Destaca además el hecho que los pacientes con EA+ tenían mayor gravedad de síntomas, y que ambos grupos tuvieron síntomas durante todo el año con mejoría en los meses de verano. Esta similar distribución de síntomas podría ser debida a la existencia de sujetos sensibilizados a múltiples alérgenos o a alérgenos perennes en los que los síntomas pueden estar presente todo el año, mejorando durante los meses de verano en los que la carga alérgica en nuestra área es menor. Por ello, a diferencia de otras regiones en las que existe un mayor pico estacional, en nuestra zona se hace necesario un estudio alergológico ya que éstas características clínicas por si solas no ofrecen diferencias entre sujetos con EA+ y EA-.

En un estudio de cohortes en niños de 4 a 8 años del norte de Europa se observó que los niños con rinitis y EA+ tenían más probabilidades de tener una enfermedad persistente, mientras que aquellos con EA- parecían remitir (*Westman, 2012*), indicando posiblemente que los pacientes con rinitis y EA- pueden tener en muchos casos cuadros infecciosos de repetición que sean clínicamente similares a la rinitis (*Garde, 2013; Roberts, 2013*). En nuestro estudio, la mayoría de los sujetos de 10 a 20 años de ambos grupos refirieron empeoramiento o falta de mejoría. Estos datos parecen indicar una mayor persistencia y gravedad de la rinitis en edades superiores, aunque esto solo podría confirmarse en un estudio prospectivo que se prolongase hasta la edad adulta.

El estudio de las características clínicas de la rinitis mostró un fenotipo clínico similar en niños y jóvenes menores de 20 años con RA (RAS, RAL, RAD) y RI al descrito previamente en adultos (*Rondon, 2012a*). Así, en esta cohorte de estudio, el prurito y los estornudos fueron los síntomas nasales predominantes en pacientes alérgicos, mientras que los sujetos con RI presentaron más frecuentemente rinorrea y obstrucción nasal. En la comparativa de la presencia de prurito y estornudos en RAS y RAL vs RI, las diferencias fueron significativas.

Por otra parte, la obstrucción nasal fue el síntoma diferenciador entre RA y RI, aunque las diferencias solo fueron significativas entre RAL y RI. Datos similares han sido documentados en pacientes adultos (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2012a; Bogas, 2014*).

El estudio de la frecuencia y periodicidad de la rinitis, reveló que la mayoría de los niños y jóvenes menores de 20 años padecían de rinitis persistente y perenne. Los resultados de esta tesis no evidenciaron que la presencia de rinitis estacional fuese un factor diferenciador entre RAL y RI tal y como se ha publicado en adultos

(Bogas, 2014), aunque si demostraron una mejoría significativa de los síntomas durante los meses de verano (julio, agosto) en los pacientes alérgicos (RAS, RAL y RAD), que no fue objetivada en pacientes con RI. La evaluación de la gravedad de la rinitis, mostró diferencias significativas entre alérgicos (formas más graves de la enfermedad) y no alérgicos, tal y como previamente había sido demostrada en adultos (Bogas, 2014; Rondon, 2014). El 73% de los niños y jóvenes menores de 20 años con RI en esta tesis, presentaron rinitis leve mientras que más del 72% de los pacientes con RAS y de los pacientes con RAL presentaron rinitis moderada-grave con gran deterioro de la calidad de vida. La evaluación del tiempo de evolución de la rinitis, evidenció de nuevo que los sujetos con RAS y los pacientes con RAL fueron los grupos que presentaron una mayor duración de la enfermedad en el momento del diagnóstico (5 y 4 años respectivamente). Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de mejorar los métodos diagnósticos y acortar los tiempos de espera hasta la realización de los mismos con el fin de poder ofrecer al paciente alérgico una educación sanitaria y un tratamiento etiológico eficaz y temprano con objeto de mejorar su evolución clínica y su calidad de vida.

El grado de mejoría o empeoramiento de la rinitis en los dos últimos años fue valorado de forma subjetiva por los pacientes mediante cuestionario. Aun teniendo en cuenta el sesgo de memoria que la información recabada por cuestionario siempre tiene implícito (Grimes, 2002), al cual habría que añadir la posible influencia de la corta edad de los participantes sobre la calidad de la memoria, así como el periodo de tiempo tan amplio sobre el que se interroga al sujeto (dos años), es interesante señalar como de forma homogénea en los cuatro grupos de estudio, el 50% o más de los sujetos refirió no haber mejorado o incluso haber empeorado en los últimos dos años, lo cual es indicativo del impacto negativo que la rinitis tiene sobre la calidad de vida de los pacientes ya desde la infancia.

Existen numerosos factores específicos e inespecíficos capaces de desencadenar síntomas nasales, aunque no siempre los pacientes son capaces de identificar estos factores. En nuestro estudio, cuando analizamos los desencadenantes de síntomas en pacientes EA+ y EA-, la mayoría de los pacientes en ambos grupos pudo identificar al menos un desencadenante, existiendo en el caso del polvo doméstico y de los epitelios una asociación estadísticamente significativa entre la identificación de estos factores como desencadenantes y la presencia de un EA+. Por el contrario, los pacientes con un EA- identificaron con mayor frecuencia los irritantes como factor desencadenante. Este hecho ha sido descrito previamente en

la literatura, en los que algunos tipos de rinitis con EA- pueden ser inducidos por irritantes o sustancias químicas (perfumes, productos de limpieza, cosméticos, irritantes, humo de tabaco entre otros) (*Wilson, 2011*).

Posteriormente se realizaron los análisis comparativos de RAS, RAL, RAD y RI en relación a los desencadenantes de síntomas. Teniendo en cuenta que la hiperreactividad nasal inespecífica es un hallazgo común en la rinitis alérgica y no alérgica (*Segboer, 2013*), resultó muy interesante constatar que los pacientes alérgicos en nuestro estudio detectaron más frecuentemente factores específicos (la exposición a polvo doméstico, polen y epitelios de animales), y los pacientes no alérgicos factores inespecíficos (irritantes inespecíficos y cambios de temperatura). La exposición a polvo doméstico fue el factor más frecuente en RAS (55%) y RAD (73%), mientras que los pólenes y el polvo doméstico fueron los más frecuentes en RAL con un porcentaje muy similar. En el estudio comparativo de los diferentes fenotipos de RA entre sí se evidenció que los epitelios de animales fueron identificados más frecuentemente en RAS (40%) y en RAD (73%). En el caso de RAL, el desencadenante más frecuente fue el polen, y el menos frecuente los irritantes, siendo estos significativamente diferentes comparado con RI (7 vs 62% respectivamente). Los irritantes inespecíficos fueron el desencadenante más significativamente mas frecuente en el grupo de RI (62%). Un hallazgo interesante fue observar que ninguno de los pacientes con RI identificó a los epitelios de animales como desencadenante de sus síntomas. Estos resultados, aun teniendo en cuenta la limitación del pequeño número de sujetos que identificaron factores desencadenantes en los grupos de RI (9 sujetos) y RAD (10 sujetos), han detectado una asociación significativa entre factores desencadenantes irritantes inespecíficos y RI, y entre la exposición a polvo doméstico, pólenes y epitelios de animales con RA (RAS, RAL y RAD).

La rinitis suele asociarse frecuentemente a otras patologías como conjuntivitis, rinosinusitis-poliposis nasal crónica y asma bronquial (*Bousquet, 2001*). La asociación asma-rinitis ha sido la base el concepto de “vía aérea única” (*Grossman, 1997*), de hecho el asma y la RA comparten una epidemiología, fisiopatología y una aproximación terapéutica común (*Rowe-Jones, 1997; Townley, 1998; Vignola, 1998*). Por otro lado, el asma y la rinitis no alérgica también suelen asociarse (*Leynaert, 1999*) aunque en estos casos el mecanismos fisiopatológico es poco conocido.

Respecto al análisis de la aparición de enfermedades asociadas a la rinitis (comorbilidades) en el grupo total de pacientes, la conjuntivitis (69,2%) y el asma (45%) fueron las más frecuentes. Estos datos están en consonancia con los observados en la cohorte de niños menores de 14 años con rinitis de Alergológica 2005, en los que la frecuencia de estas enfermedades fue muy similar (61% y 45% respectivamente) (*Ibanez, 2009*). En la cohorte de adultos de Alergológica, donde fueron estudiados más de 2,000 pacientes con rinitis la frecuencia de conjuntivitis y asma asociados fue también similar (*Navarro, 2009*). Las cifras de presencia de DA son similares al estudio de cohortes infantil referenciados, con una frecuencia escasa de aparición de otitis concomitante en nuestro estudio posiblemente por la edad media de nuestra cohorte.

Cuando se evaluaron estas enfermedades asociadas en los grupos EA+ y EA-, la conjuntivitis y el asma siguieron siendo las más frecuentes en ambos grupos, comprobándose la importante asociación entre rinitis y estas dos patologías independientemente del resultado del estudio alergológico. Este hecho ha sido comprobado en otras cohortes infantiles (*Westman, 2012*), existiendo una asociación entre rinitis y asma en niños alérgicos y no alérgicos.

También, el análisis en los grupos RAS, RAL, RAD y RI reveló que la asociación rinitis-asma fue muy similar en los pacientes alérgicos (RAS 55%, RAL 50% y RAD 40) y significativamente menor en los pacientes con RI (27%) comparados con RAS. La asociación rinitis-conjuntivitis fue muy similar en pacientes con RAL, RAD y RI, aunque algo mayor en los primeros (57%), que en RAD y RI (55%), detectándose diferencias significativas entre RAS (80%) y RAL (57%). No se encontraron diferencias significativas con la asociación de la rinitis al resto de las patologías evaluadas (dermatitis atópica, otitis, alergia a medicamentos ni alergia a alimentos), aunque la frecuencia de asociación fue baja. No hubo ningún paciente en ninguno de los grupos con alergia a AINE. En este estudio no se han evaluado comorbilidades como sinusitis o poliposis nasal por tratarse de enfermedades incluidas dentro de los criterios de exclusión durante el periodo de selección. La sinusitis y/o la poliposis nasal son patologías con un complejo mecanismo etiopatogénico aún no suficientemente conocido, aunque en los últimos años se ha observado que se trata de una patología inflamatoria multifactorial en la que la inflamación alérgica, las infecciones y los superantígenos tendrían un papel muy importante (*Kirtsreesakul, 2005; Zhang, 2005*).

Respecto al resultado del estudio alergológico inicial, las pruebas cutáneas intraepidérmicas realizadas con la batería completa de aeroalérgenos fueron positivas en 89 (66%) y negativas en 45 (34%) del total de 134 sujetos de nuestro estudio. Estas cifras confirman, al igual que se ha demostrado en numerosos estudios, que la RA es la forma más frecuente de rinitis tanto en la edad pediátrica como adulta (*Bousquet, 2008b; Chawes, 2009; Roberts, 2013*). El porcentaje de niños con pruebas cutáneas positivas fue, sin embargo, inferior al publicado por otros grupos españoles, en los que se detecta una sensibilización superior al 85% (*Ibanez, 2009; Garde, 2013*). Las diferencias entre estos resultados podrían ser debidas a que en los estudios realizados en los servicios de alergología puede existir un sesgo de selección en tanto que aquellos niños en los que los pediatras de atención primaria detectan unos niveles positivos de IgE positiva son aquellos que son referidos para estudio. Sin embargo, debido a que nuestro servicio es referencia a nivel regional, evaluamos un número importante de niños sin existir un filtro previo. Respecto a la frecuencia de los alérgenos sensibilizantes detectados mediante pruebas cutáneas, encontramos que los más frecuentes fueron los pólenes (45,5% olivo, 21,1% gramíneas) seguido de los ácaros, datos similares a los detectados en la cohorte Alergológica (*Ibanez, 2009*). El segundo alérgeno más frecuente en nuestro estudio fue el ácaro del polvo, que es el primer alérgeno causante de rinitis en pacientes adultos a nivel nacional (*Navarro, 2009*). Al evaluar la sensibilización a alérgenos mediante la determinación de IgE específica en suero, detectamos una buena correlación con las pruebas cutáneas en nuestro estudio, no observándose que aportara mayor información desde el punto de vista diagnóstico a la ya obtenida con éstas. En este sentido, algunas guías refieren que la medición de IgE específica puede aumentar la especificidad del diagnóstico (*Roberts, 2013*), siempre que éstas tengan correlación con la historia clínica. Sin embargo, otras guías recomiendan su utilización en los casos en los que no sea posible realizar la prueba cutánea (ej. dermatitis atópica severa, dermatografismo) ya que son pruebas muy específicas pero de un coste muy superior al de las pruebas cutáneas y que, al igual que en estas, solo indican sensibilización (*Garde, 2013*).

A la hora de la evaluación específica de la sensibilización en el órgano diana, el TPNE es el test de elección (*Campo, 2015a*). El estudio alergológico nasal realizado mediante TPNE en esta tesis detectó una prevalencia del 56% de RAS (75 pacientes), 22,4% de RAL (30 pacientes), 10,4% de RAD (14 pacientes) y 11,2% de RI (15 pacientes). Estos resultados evidenciaron que la RAL es una

enfermedad frecuente en la población infantil que puede ser erróneamente diagnosticada como RNA o RI. De hecho, la detección en este trabajo de RAL en 30 de 45 sujetos con estudio alergológico clásico negativo, supuso un error diagnóstico del 66,7%, y elevó la prevalencia de RA (RAS mas RAL) al 88,9% en el grupo de pacientes jóvenes y niños. Resultados similares publicados en diferentes estudios realizados en pacientes en edad adulta, detectaron RAL en más del 45% de pacientes inicialmente identificados como no alérgicos (*Carney, 2002; Wedback, 2005; Rondon, 2007; Rondon, 2008*), y en el 26% del total de pacientes con rinitis (*Rondon, 2012a*). Otro hallazgo de interés ha sido la detección por primera vez en población infantil, de RAD, un nuevo fenotipo de rinitis recientemente descrito en sujetos adultos (*Blanca, 2015*). La RAD, definida como la coexistencia en un mismo paciente de una RAS y una RAL a alérgenos diferentes, fue detectada en 14 sujetos en esta tesis lo que supuso la existencia de un diagnóstico etiológico incompleto en el 18,7% de pacientes con EA+.

La tendencia natural de la RAL hacia el empeoramiento, la aparición de nuevas sensibilizaciones y su posible implicación como factor de riesgo para el desarrollo de asma y conjuntivitis en adultos (*Rondon, 2014*), y la eficacia clínica e inmunológica de la inmunoterapia con alérgenos en estos pacientes (*Rondon, 2011a; Rondon, 2015b*) hace imprescindible la inclusión de la RAL en el diagnóstico diferencial del niño con rinitis. Por otro lado la existencia de una RAD no diagnosticada podría ser la causa de RA con discordancias entre la historia clínica y los resultados de las pruebas pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica sérica, así como de RA de mala evolución, o con mala respuesta a inmunoterapia. Todos éstos resultados, evidenciados en adultos y confirmado en población joven, como se demuestra en nuestro estudio, ponen de manifiesto la complejidad del paciente con alergia respiratoria y la necesidad de realizar un estudio alergológico del órgano diana más allá de las determinaciones clásicas que se han evidenciado como insuficientes para el fenotipado de los pacientes con rinitis (*Rondon, 2011b*) (*Campo, 2015a*).

La identificación del alérgeno responsable de la respuesta alérgica es de suma importancia no solo en el diagnóstico, sino como primer paso terapéutico ya que permite instaurar medidas de evitación ambiental, de educación sanitaria, así como la aplicación de un tratamiento etiológico específico mediante inmunoterapia. Por ello nos propusimos estudiar la respuesta al TPNE con los alérgenos sensibilizantes mas importantes en nuestra área geográfica (gramíneas, *Olea*

europaea, DP y *Alternaria*) en todos los pacientes con RAS, RAL, RAD, y RI. Además en aquellos pacientes que tenían mascotas (perros o gatos) en su domicilio se realizó TPNE con epitelio de dichos animales.

El principal alérgeno responsable de la respuesta alérgica en niños y sujetos jóvenes menores de 20 años fue el DP, seguido de *Olea europaea* y gramíneas, encontrándose diferencias significativas en el patrón de sensibilización en los tres fenotipos de RA estudiados. Los alérgenos sensibilizantes por orden de frecuencia fueron DP y olivo en RAS, DP y gramíneas en RAL, y olivo y DP en RAD. El DP ha demostrado ser también el principal alérgeno sensibilizante en RAL en los estudios realizados en adultos (51%) (*Rondon, 2014*) y en adultos mayores de 65 años (63%) (*Bozek, 2015*).

La frecuencia de sensibilización nasal a polen de *Olea europaea* fue significativamente mayor en pacientes con RAS (64%) y RAD (86%) comparados con RAL (17%). Por el contrario, la *Alternaria* mostró ser un alérgeno importante en el desarrollo de respuesta alérgica nasal. En el presente estudio la sensibilización a *Alternaria* fue mayor en pacientes con RA con pruebas cutáneas e IgE específica negativa al alérgeno (RAD: 42%, y RAL: 20%), que en pacientes con RAS (9%), diferencia que resultó estadísticamente significativa entre RAD y RAS. Estos hallazgos en población infantil apoyan los resultados de estudios realizados por otros autores en niños (*Fuiano, 2012*), adultos (*Rondon, 2012a; Rondon, 2014*) y mayores de 65 años (*Bozek, 2015*) que demuestran una mayor proporción de sensibilización nasal que sistémica a *Alternaria* en pacientes con rinitis, sin que por el momento se conozca cuál puede ser la causa de éste diferente patrón de sensibilización.

El estudio de la concentración de alérgeno necesaria para obtener una respuesta positiva en el TPNE es de gran utilidad para valorar el grado de tolerancia a los diferentes alérgenos a los cuales el sujeto se encuentra sensibilizado. En este estudio más del 45% de los pacientes jóvenes con RA en conjunto presentaron respuesta positiva con la concentración máxima del alérgeno (dilución 1/1) en el TPNE. Los pacientes con RAS fueron los que presentaron una menor tolerancia al alérgeno, presentando en un 25% de los casos respuestas positivas con la concentración mínima (dilución 1/100). El 27% de los niños y jóvenes menores de 20 años con RAL en esta tesis presentaron respuesta positiva con diluciones 1/10 del alérgeno. Resultados de trabajos previos en adultos con RAL mostraron una menor tolerancia al alérgeno, con un 59% de respuestas positivas a diluciones 1/10

de *D. Pteronyssinus* (Rondon, 2007), y un 60% de respuestas positivas a diluciones entre 1/10-1/100 de gramíneas (Rondon, 2008). Entre las posibles causas de esa mayor tolerancia al alérgeno en niños con RAL que en adultos, podrían estar entre otras la edad, la evolución natural de la enfermedad, y la existencia de enfermedades asociadas. El patrón de sensibilización fue significativamente diferente entre sujetos con RA con sensibilización sistémica (RAS y RAD) y pacientes con RAL. Así la monosensibilización fue el patrón predominante en RAL (77%) mientras la polisensibilización lo fue en RAD (91%) y en RAS (57%). Estos resultados están en consonancia con estudios realizados en adultos con RAS y RAL (Rondon, 2012a; Rondon, 2014; Bozek, 2015). Además, estudios previos en adultos con RAL (Rondon, 2014) y en niños y adultos con RAS demuestran la aparición de nuevas sensibilizaciones en lo largo de los años. Sin embargo, hasta la fecha no existen datos de cuál puede ser la evolución de la RAL en niños y jóvenes menores de 20 años. Todo ello indica la necesidad de la realización de futuros estudios de evolución natural de RAL en niños, así como estudios comparativos entre niños y adultos con RAL para dar respuesta a interrogantes sobre tolerancia alérgica y aparición de nuevas sensibilizaciones.

El estudio del tipo de respuesta al TPNE en cuanto a lateralidad (unilateral o bilateral) y temporalidad (inmediata, dual o tardía) demostró que el 51-64% de los pacientes presentaron respuestas unilaterales sin diferencias significativas entre los tres grupos. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de realizar TPNE bilaterales para tener una sensibilidad óptima del test, y en el caso de que sean unilaterales, la medición de la respuesta debe ser siempre bilateral tal y como lo recomienda el Comité de Rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (Dordal, 2011), con objeto de poder valorar la existencia de un reflejo parasimpático en la cavidad nasal contralateral (Bachert, 2012). En cuanto a la temporalidad de la respuesta, la mayoría de los pacientes presentaron respuestas inmediatas (83-93%). Un pequeño porcentaje de sujetos presentaron respuestas inmediatas y tardías (7-15%), y hubo un paciente con RAS con respuesta tardía aislada. Estos resultados reprodujeron los previamente publicados en adultos con RAL (Rondon, 2009; Lopez, 2010), que demuestran la existencia predominantemente en estos pacientes de fase inmediata, acompañada en algunos casos de una fase o respuesta tardía, tal y como previamente había sido descrito en RAS (Naclerio, 1991; Pawankar, 2011).

Como último objetivo, se pretendió realizar un estudio comparativo de la respuesta inmunológica en los pacientes diagnosticados de RAS, RAL, RAD y RI a nivel local y sistémico. Para este objetivo se seleccionó un grupo de 15 pacientes de similares características demográficas por cada tipo de rinitis para valorar respuesta inmunológica. Sólo en uno de los grupos hay 14 pacientes (RAD) que es el máximo de pacientes con este diagnóstico en este estudio. Además se incluyó un grupo de sujetos sanos sin rinitis (grupo control). En todos los pacientes se obtuvieron muestras de lavado nasal previo a la realización del TPNE y a los 15 minutos, 1 hora y a las 24 horas tras la aplicación del alérgeno en la mucosa nasal. En el sobrenadante de estos lavados se evaluó los niveles de PCE, triptasa, IgE total e IgE específica en los tiempos mencionados. Los resultados indican que en los tres grupos de pacientes alérgicos (RAS, RAL, RAD) hay un aumento significativo de la PCE que tiene su máxima expresión a la hora, con descenso a las 24 horas, siendo este ascenso más acusado en los pacientes con RAS, levemente inferior en RAD y el menos acusado en sujetos RAL. En estudios anteriores se observa que en pacientes RAS y RAL persisten los valores aumentados a las 24 horas (*Rondon, 2009; Lopez, 2010*), aunque sí se confirma en nuestro estudio que el aumento en RAS es mayor que en RAL. En estudios previos se observó una mayor liberación de mediadores tras la estimulación con polen de gramíneas, mientras que es menor para ácaros y el polen de olivo (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2009; Lopez, 2010*). Los valores evaluados en esta tesis representan una media entre todos los obtenidos con diferentes alérgenos, no pudiendo por razones de número realizar un subanálisis por alérgenos que nos permitiría comparar nuestros valores con los reportados previamente. Otros autores también han descrito que existe mayor liberación de mediadores tras la exposición a pólenes que a ácaros (*Reinartz, 2009*). Sin embargo, en el estudio de Reinartz las muestras nasales se obtuvieron tras exposición natural, y no sabemos si el TPNE logra reproducir de modo los fenómenos que se observan en la realidad.

En el caso de los sujetos RAD, al ser un diagnóstico de reciente definición existen datos limitados sobre liberación de mediadores inflamatorios en adultos (*Blanca, 2015*), siendo éste el primer estudio realizado tanto en jóvenes como en adultos.

En los grupos de sujetos no alérgicos, tales como los RI y el grupo control, no se observa ninguna liberación de mediadores, tal y como se ha visto en estudios realizados con diversos alérgenos (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2009; Lopez, 2010; Campo, 2015c*) lo que indica la especificidad de la técnica.

El siguiente mediador evaluado fue la triptasa, en la que el análisis comparativo de los diferentes grupos a nivel basal indicó que no existían diferencias entre grupos. Sin embargo, tras la aplicación del alérgeno se observó un incremento significativo de la triptasa a los 15 minutos de la realización del TPNE, siendo este aumento detectable en pacientes con alérgicos (RAS, RAL y RAD), manteniéndose este aumento a la hora de la realización del TPNE solo en pacientes RAS. No se observaron aumentos significativos ni en RI ni en pacientes control, tal y como había sido descrito anteriormente (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2009; Lopez, 2010; Campo, 2015c*). Los datos obtenidos en estudios realizados en sujetos adultos con RAS y RAL son similares a los valores que se han obtenido en población joven, siendo éste el primer estudio que se realiza en población menor de 20 años predominantemente. En el caso de los sujetos con RAD existe solo un trabajo realizado en adultos en los que se observan datos similares (*Blanca, 2015*), por lo que los valores obtenidos en el presente trabajo confirman que en este tipo de rinitis se liberan tanto triptasa como PCE, objetivándose la participación de eosinófilos y mastocitos en el proceso inflamatorio de estos pacientes.

Una de las características fundamentales en los sujetos alérgicos es la producción de IgE específica a nivel nasal, por lo que en este estudio se midió en diferentes tiempos tanto la IgE total como la específica. En relación a la IgE total no se observaron diferencias significativas entre grupos ni a nivel basal ni tras la estimulación con alérgenos. Respecto a la IgE específica, en los grupos RAS, RAL y RAD se observó un aumento de la misma, siendo significativo a los 60 minutos en RAS y RAD y a las 24 horas en los tres grupos de alérgicos, y no observándose incrementos en los sujetos no alérgicos (RI y controles). Al igual que se observó en pacientes adultos en diferentes estudios, los sujetos alérgicos de nuestra población de estudio también producen IgE específica a nivel local con una cinética similar a la descrita previamente en la cual los niveles máximos de IgE específica se detectan a las 24 horas tras la exposición al alérgeno (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2009; Lopez, 2010; Campo, 2015c*). Los niveles de IgE específica detectados en los lavados de sujetos con RA son muy bajos comparados con aquellos obtenidos en suero, mientras que en el caso de los sujetos RAL y RAD los niveles obtenidos en lavado nasal son superiores (*Rondon, 2007; Rondon, 2008; Rondon, 2009*). Al igual que se observó en los sujetos con RAD, existen muy pocos sobre secreción de IgE específica, observándose en este estudio que los niveles de ésta a las 24 horas es similar al descrito en el grupo RAS (*Blanca, 2015*).

Finalmente, se realizó un análisis de la respuesta inmunológica a nivel sistémico mediante la determinación de la activación de basófilos tras la estimulación *ex vivo* con alérgenos. En este caso, se observó de nuevo que solamente los pacientes alérgicos tenían una respuesta al TAB positiva indicando la especificidad de la técnica, siendo muy similar en sujetos RAS y RAD y algo inferior en los sujetos RAL, no existiendo respuesta del basófilo en ningún grupo de pacientes no alérgicos (controles o RI). Nuestro estudio realizado en población joven confirma los hallazgos descritos en trabajos previos realizados en adultos, tanto en sujetos RAS como en RAL. En el caso de los sujetos alérgicos, desde hace años se considera el TAB como una técnica validada para el diagnóstico *in vitro* de la sensibilización a los aeroalérgenos (Sanz, 2001; Saporta, 2001; Ebo, 2004), veneno de himenópteros (Santos, 2002), látex (Sanz, 2003) y diversos medicamentos (Sanz, 2002; Gamboa, 2004; Torres, 2004; Sanz, 2005; Gomez, 2009). La descripción de la existencia de IgE específica en la superficie de los basófilos de los sujetos con RAL es reciente, habiendo sido detectada tanto en sujetos RAL sensibilizados a ácaros (Gomez, 2013) como a pólenes (Campo, 2015c). En el caso de los ácaros, se detectó respuesta positiva al TAB en el 50% de los pacientes RAL, y en el caso del polen del olivo un 66%, habiéndose realizado TAB con alérgeno mayor purificado del polen de olivo (Ole e 1) encontrándose también respuestas positivas aunque en niveles muy inferiores (33% en RAL) (Campo, 2015c). Para ambos alérgenos se detectó una elevada especificidad (93%) y una significativa concordancia con el TPNE ($p=0.01$), siendo el TAB una técnica más rápida. El hecho de que un porcentaje de pacientes RAL presenten una respuesta alérgeno específica positiva en el TAB indica posiblemente que la IgE producida a nivel local puede ser vertida a la circulación general y que los basófilos pueden ser su célula diana (Dullaers, 2012). Sin embargo, como se realiza el tráfico de las células que expresan la IgE y el intercambio de anticuerpos IgE entre la mucosa nasal y la circulación general y la médula ósea sigue siendo aún desconocido.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes jóvenes con rinitis en nuestro entorno son en su mayoría mujeres, de hábitat urbano y no fumadores. En el 50% de los pacientes, la rinitis se inició en edad escolar (<12 años), siendo los pacientes con RAS los que presentaron una edad de inicio menor (10 años), seguidos de los pacientes con RAL. RI es el fenotipo predominante en niños de mayor edad.
2. La forma más frecuente de rinitis en nuestro medio es la RA. Los pacientes con rinitis presentaron un riesgo 6 veces superior de tener un EA+ cuando el prurito estaba presente como síntoma principal. La obstrucción nasal fue el síntoma diferenciador entre RA y RI, fundamentalmente debido a la baja frecuencia de obstrucción en los sujetos RAL.
3. A diferencia de otras regiones en las que existe un pico estacional de síntomas, en nuestra zona las características clínicas por si solas no permitieron establecer diferencias entre sujetos con EA+ y EA-. Si bien, tras el estudio alergológico específico, se objetivó una mejoría significativa de los síntomas durante los meses de verano (julio, agosto) en los pacientes alérgicos (RAS, RAL y RAD), que no se observó en pacientes con RI.
4. En relación a los factores desencadenantes de la rinitis, en los pacientes alérgicos se detectaron más frecuentemente factores específicos (la exposición a polvo doméstico, polen y epitelios de animales), mientras que en los pacientes no alérgicos lo fueron factores inespecíficos (irritantes inespecíficos y cambios de temperatura).
5. Las comorbilidades más frecuentes en todos los pacientes fueron la conjuntivitis y el asma. Este último se asocia en los pacientes alérgicos de manera muy similar en los diferentes tipos de rinitis y significativamente menor en los pacientes con RI comparados con RAS.
6. Los alérgenos sensibilizantes más frecuentes detectados mediante pruebas cutáneas fueron los pólenes (olivo y gramíneas) seguido de los ácaros. Sin embargo, en la respuesta tras el TPNE fue el DP, seguido de pólenes de olivo y gramíneas. La predominancia del DP como alérgeno sensibilizante se observó en todos los tipos de RA con algunas diferencias en cuanto al polen, siendo el olivo en RAS y RAD y gramíneas en RAL.
7. El TPNE fue positivo en un 56% de casos con RAS, 22,4% de RAL, 10,4% de RAD y un 11,2% de RI. El TPNE fue positivo en 30 sujetos de 45 con EA-, lo que supone un error diagnóstico del 66.7% si sólo se hubiera hecho

- el diagnóstico alergológico clásico. La inclusión de este test en el diagnóstico de pacientes con rinitis eleva por tanto la frecuencia de RA (RAS mas RAL) al 88,9% en nuestro grupo de pacientes jóvenes.
8. Un tipo de RA, la RAD, ha sido detectada por primera vez en población infantil en este estudio, siendo diagnosticada mediante TPNE en 14 sujetos, lo que supone un diagnóstico etiológico incompleto en el 18,7% de pacientes con EA+. Esto puede tener como consecuencia una mala respuesta a los tratamientos específicos como inmunoterapia.
 9. Los estudios inmunológicos tras la estimulación con alérgenos indican que los tres grupos de pacientes alérgicos (RAS, RAL y RAD) comparten el mismo mecanismo implicado con liberación de mediadores inflamatorios (PCE y triptasa) y producción de IgE específica, siendo los niveles más aumentados en sujetos con RAS en comparación con RAD y RAL. No existió ninguna liberación de estos mediadores en los grupos de sujetos no alérgicos (RI y grupo control).
 10. El estudio inmunológico en los sujetos con RAD, el primero realizado en pacientes jóvenes, objetivó la liberación de triptasa y PCE y la producción de IgE específica, demostrándose la participación de eosinófilos y mastocitos en el proceso inflamatorio de estos pacientes.
 11. Los estudios de activación del basófilo, célula efectora de reacciones alérgicas, demostraron la presencia de IgE específica en la superficie del mismo en los tres grupos de pacientes alérgicos (RAS, RAL, RAD), no observándose esta respuesta en sujetos no alérgicos (RI y controles) y confirmando este fenómeno en sujetos jóvenes.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

Aas, K, Aberg, N, Bachert, C, et al. (1997). Epidemiology: Prevalence of allergic diseases. European Allergy White Paper. TUlo Allergy. Bruxelles, AVISO sprl: 14-47.

Abbas, AK, Lichtman, AH and Pober, JS (1995). Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias iniciadas por la inmunoglobulina E. . Inmunología celular y molecular. Ed Interamericana de España. AK Abbas, AH Lichtman and JS Pober, W.B. Saunders: 315-328.

Abbas, AK, Lichtman, AH and Pober, JS (2000). Cellular and Molecular Immunology, W.B. Saunders.

Adinoff, AD, Tsai, KS and Steffen, M (2015). "Entropy: Where Art Thou Entropy?" J Allergy ClinImmunol **135**(2): AB190.

Ait-Khaled, N, Pearce, N, Anderson, HR, et al. (2009). "Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three." Allergy **64**(1): 123-148.

Annesi-Maesano, I, Didier, A, Klossk, J, et al. (1998). "Development and validation of a diagnostic criteria score for allergic rhinitis for use in epidemiological studies.Hospital validation." Eur Respir J Suppl **10**: 143S.

Annesi-Maesano, I, Oryszczyn, MP, Neukirch, F, et al. (1997). "Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers: a cohort study of men followed up for 5 years." Int Arch Allergy Immunol **114**(2): 193-201.

Arai, K, Tsuruta, L, Watanabe, S, et al. (1997). "Cytokine signal networks and a new era in biomedical research." Mol Cells **7**(1): 1-12.

Aranda, A, Campo, P, Palacin, A, et al. (2013). "Antigenic proteins involved in occupational rhinitis and asthma caused by obeche wood (*Triplochiton scleroxylon*)."
PLoS One **8**(1): e53926.

Armentia, A, Almarez, A, Sacristan, A, et al. (2015). Epidemiologia e historia natural de las enfermedades alérgicas. . Tratado de Alergología, segunda ed. I Dávila, I Jáuregui, JM Olaguibel and JM Zubeldia, Ergon **1**: 33-44.

Asher, MI, Montefort, S, Bjorksten, B, et al. (2006). "Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys." Lancet **368**(9537): 733-743.

Asher, MI and Weiland, SK (1998). "The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee." Clin Exp Allergy **28 Suppl 5**: 52-66; discussion 90-51.

Aversa, G, Punnonen, J, Cocks, BG, et al. (1993). "An interleukin 4 (IL-4) mutant protein inhibits both IL-4 or IL-13-induced human immunoglobulin G4 (IgG4) and IgE



Referencias

synthesis and B cell proliferation: support for a common component shared by IL-4 and IL-13 receptors." J Exp Med **178**(6): 2213-2218.

Bachert, C (1998). "Histamine--a major role in allergy?" Clin Exp Allergy **28 Suppl 6**: 15-19.

Bachert, C (2012). Nasal provocation test: critical evaluation. New Trends in Allergy IV. J Ring, H Behrendt and D Vieluf, Springer Berlin Heidelberg: 277-280.

Bachert, C, van Cauwenberge, P, Khaltayev, N, et al. (2002). "Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland." Allergy **57**(9): 841-855.

Bachert, C, van Kempen, M and Van Cauwenberge, P (1999). "Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis." Int Arch Allergy Immunol **118**(2-4): 375-379.

Bachert, C, Wagenmann, M and Hauser, U (1995). "Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression." Int Arch Allergy Immunol **107**(1-3): 106-108.

Ballow, M, Mendelson, L, Donshik, P, et al. (1984). "Pollen-specific IgG antibodies in the tears of patients with allergic-like conjunctivitis." J Allergy Clin Immunol **73**(3): 376-380.

Banchereau, J and Steinman, RM (1998). "Dendritic cells and the control of immunity." Nature **392**(6673): 245-252.

Barnes, KC, Freidhoff, LR, Nickel, R, et al. (1999). "Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy." J Allergy Clin Immunol **104**(2 Pt 1): 485-491.

Barnes, KC and Marsh, DG (1998). "The genetics and complexity of allergy and asthma." Immunol Today **19**(7): 325-332.

Baroody, FM, Ford, S, Lichtenstein, LM, et al. (1994). "Physiologic responses and histamine release after nasal antigen challenge. Effect of atropine." Am J Respir Crit Care Med **149**(6): 1457-1465.

Baroody, FM, Gungor, A, deTineo, M, et al. (1999). "Comparison of the response to histamine challenge of the nose and the maxillary sinus: effect of loratadine." J Appl Physiol (1985) **87**(3): 1038-1047.

Bauchau, V and Durham, SR (2004). "Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe." Eur Respir J **24**(5): 758-764.

Beasley, R (1998). "Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee." Lancet **351**(9111): 1225-1232.

Behrendt, H, Becker, WM, Fritzsche, C, et al. (1997). "Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants." Int Arch Allergy Immunol **113**(1-3): 69-74.

Belda, J, Parameswaran, K, Keith, PK, et al. (2001). "Repeatability and validity of cell and fluid-phase measurements in nasal fluid: a comparison of two methods of nasal lavage." Clin Exp Allergy **31**(7): 1111-1115.

Bentley, AM, Jacobson, MR, Cumberworth, V, et al. (1992). "Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells." J Allergy Clin Immunol **89**(4): 877-883.

Bernstein, IL and Storms, WW (1995). "Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology." Ann Allergy Asthma Immunol **75**(6 Pt 2): 543-625.

Bernstein, JA (2009). "Characteristics of nonallergic vasomotor rhinitis." World Allergy Organ J **2**(6): 102-105.

Bertelsen, RJ, Carlsen, KC and Carlsen, KH (2010). "Rhinitis in children: co-morbidities and phenotypes." Pediatr Allergy Immunol **21**(4 Pt 1): 612-622.

Bieber, T (1997). "Fc epsilon RI-expressing antigen-presenting cells: new players in the atopic game." Immunol Today **18**(7): 311-313.

Blanca-Lopez, N, Campo, P and Salas, M (pendiente de publicar). "Seasonal local allergic rhinitis in areas with high concentration of grass pollen." J Invest Allergol Clin Immunol: (pendiente de publicar).

Blanca, M, Campo, P, Rondon, C, et al. (2015). "Coexistence of dual systemic allergic rhinitis and local allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **135**(2): AB140.

Blom, HM, Godthelp, T, Fokkens, WJ, et al. (1995). "Mast cells, eosinophils and IgE-positive cells in the nasal mucosa of patients with vasomotor rhinitis. An immunohistochemical study." Eur Arch Otorhinolaryngol **252 Suppl 1**: S33-39.

Blumenthal, M, Marcus-Bagley, D, Awdeh, Z, et al. (1992). "HLA-DR2, [HLA-B7, SC31, DR2], and [HLA-B8, SC01, DR3] haplotypes distinguish subjects with asthma from those with rhinitis only in ragweed pollen allergy." J Immunol **148**(2): 411-416.

Bogas, G, Rondón, C, Campo, P, et al. (2014). "Fenotipadodemográfico-clínico y factores de riesgo de rinitis alérgica local y rinitis no alérgica." J Invest Allergol Clin Immunol **24**(Supp. 2): 237.

Boulet, LP, Turcotte, H, Laprise, C, et al. (1997). "Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma." Clin Exp Allergy **27**(1): 52-59.

Referencias

Bousquet, J, Fokkens, W, Burney, P, et al. (2008a). "Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper." Allergy **63**(7): 842-853.

Bousquet, J, Gern, JE, Martinez, FD, et al. (2014). "Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop." J Allergy Clin Immunol **133**(6): 1535-1546.

Bousquet, J, Heinzerling, L, Bachert, C, et al. (2012). "Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens." Allergy **67**(1): 18-24.

Bousquet, J, Khaltaev, N, Cruz, AA, et al. (2008b). "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)." Allergy **63 Suppl 86**: 8-160.

Bousquet, J, Khaltaev, N, Cruz, AA, et al. (2008c). "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)." Allergy **63 Suppl 86**: 8-160.

Bousquet, J, Schunemann, HJ, Zuberbier, T, et al. (2010). "Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis - an ARIA-GA2LEN paper." Allergy **65**(10): 1212-1221.

Bousquet, J, Van Cauwenberge, P and Khaltaev, N (2001). "Allergic rhinitis and its impact on asthma." J Allergy Clin Immunol **108**(5 Suppl): S147-334.

Bozek, A, Ignasiak, B, Kasperska-Zajac, A, et al. (2015). "Local allergic rhinitis in elderly patients." Ann Allergy Asthma Immunol **114**(3): 199-202.

Braback, L and Hedberg, A (1998). "Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts." Clin Exp Allergy **28**(8): 936-942.

Bradding, P, Feather, IH, Wilson, S, et al. (1993). "Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation." J Immunol **151**(7): 3853-3865.

Bradding, P, Okayama, Y, Howarth, PH, et al. (1995). "Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content." J Immunol **155**(1): 297-307.

Braun-Fahrlander, C, Gassner, M, Grize, L, et al. (1999). "Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution." Clin Exp Allergy **29**(1): 28-34.

Brozek, JL, Bousquet, J, Baena-Cagnani, CE, et al. (2010). "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision." J Allergy Clin Immunol **126**(3): 466-476.

Buntarickpornpan, P, Veskitkul, J, Pacharn, P, et al. (2015). "The Prevalence and Clinical Characteristics of Local Allergic Rhinitis in Thai Children." J Allergy Clin Immunol **135**(2): AB282.

Burgess, JA, Walters, EH, Byrnes, GB, et al. (2007). "Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study." J Allergy Clin Immunol **120**(4): 863-869.

Burney, PG, Luczynska, C, Chinn, S, et al. (1994). "The European Community Respiratory Health Survey." Eur Respir J **7**(5): 954-960.

Butland, BK, Strachan, DP, Lewis, S, et al. (1997). "Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts." BMJ **315**(7110): 717-721.

Cameron, L, Christodoulouopoulos, P, Lavigne, F, et al. (2000). "Evidence for local eosinophil differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor." J Immunol **164**(3): 1538-1545.

Campbell, AM, Vachier, I, Chanez, P, et al. (1998). "Expression of the high-affinity receptor for IgE on bronchial epithelial cells of asthmatics." Am J Respir Cell Mol Biol **19**(1): 92-97.

Campo, P, Antunez, C, Rondon, C, et al. (2011). Positive bronchial challenges to D. pteronyssinus in asthmatic subjects in absence of systemic atopy. J Allergy Clin Immunol. **127**: AB6.

Campo, P, Aranda, A, Rondon, C, et al. (2010). "Work-related sensitization and respiratory symptoms in carpentry apprentices exposed to wood dust and diisocyanates." Ann Allergy Asthma Immunol **105**(1): 24-30.

Campo, P, Rondon, C, Gould, HJ, et al. (2015a). "Local IgE in non-allergic rhinitis." Clin Exp Allergy **45**(5): 872-881.

Campo, P, Salas, M, Blanca-López, N, et al. (2015b). "Local allergic rhinitis." Clin. North. America. **in press**.

Campo, P, Villalba, M, Barrionuevo, E, et al. (2015c). "Immunologic responses to the major allergen of Olea Europaea in local and systemic allergic rhinitis subjects." Clin Exp Allergy.

Campoli-Richards, DM, Buckley, MM and Fitton, A (1990). "Cetirizine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen-induced asthma, and chronic urticaria." Drugs **40**(5): 762-781.

Canonica, GW, Ciprandi, G, Buscaglia, S, et al. (1994). "Adhesion molecules of allergic inflammation: recent insights into their functional roles." Allergy **49**(3): 135-141.

Carney, AS, Powe, DG, Huskisson, RS, et al. (2002). "Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy?" Clin Exp Allergy **32**(10): 1436-1440.

Ciprandi, G, Buscaglia, S, Pesce, G, et al. (1995). "Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy." J Allergy Clin Immunol **96**(6 Pt 1): 971-979.

Referencias

Ciprandi, G, Cirillo, I, Vizzaccaro, A, et al. (2005). "Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life?" Allergy **60**(7): 882-887.

Ciprandi, G, Pronzato, C, Ricca, V, et al. (1994). "Allergen-specific challenge induces intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects. Relationships with early and late inflammatory phenomena." Am J Respir Crit Care Med **150**(6 Pt 1): 1653-1659.

Connell, JT (1969). "Quantitative intranasal pollen challenges. 3. The priming effect in allergic rhinitis." J Allergy **43**(1): 33-44.

Conrad, DH, Campbell, KA, Bartlett, WC, et al. (1994). "Structure and function of the low affinity IgE receptor." Adv Exp Med Biol **347**: 17-30.

Coombs, RRA and Gell, PGH (1975). Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Clinical aspects of immunology PGH Gell, RRA Coombs and PJ Lachmann, Blackwell Scientific Publications: 575-596.

Corne, JM, Lau, L, Scott, SJ, et al. (2001). "The relationship between atopic status and IL-10 nasal lavage levels in the acute and persistent inflammatory response to upper respiratory tract infection." Am J Respir Crit Care Med **163**(5): 1101-1107.

Corominas, M and Buendia, E (1991). Hipersensibilidad inmediata. Inmunologia. Dome-Hollister, Luzan. **16**: 333-344.

Corry, DB and Kheradmand, F (1999). "Induction and regulation of the IgE response." Nature **402**(6760 Suppl): B18-23.

Craig, SS and Schwartz, LB (1989). "Tryptase and chymase, markers of distinct types of human mast cells." Immunol Res **8**(2): 130-148.

Cruz, D, Rondon, C and Almeida, L (2012). "Evidence of local allergic rhinitis in areas with high and permanent aeroallergens exposure." J Allergy Clin Immunol Pract **129**: AB111.

Chanez, P, Vignola, AM, Vic, P, et al. (1999). "Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects." Am J Respir Crit Care Med **159**(2): 588-595.

Chang, GU, Jang, TY, Kim, KS, et al. (2014). "Nonspecific hyper-reactivity and localized allergy: cause of discrepancy between skin prick and nasal provocation test." Otolaryngol Head Neck Surg **150**(2): 194-200.

Chang, MY, Kim, JW and Rhee, CS (2015). "The quality of health information on allergic rhinitis, rhinitis, and sinusitis available on the internet." Allergy Asthma Immunol Res **7**(2): 141-147.

Charpin, D, Sibbald, B, Weeke, E, et al. (1996). "Epidemiologic identification of allergic rhinitis." Allergy **51**(5): 293-298.

Chawes, BL, Kreiner-Moller, E and Bisgaard, H (2009). "Objective assessments of allergic and nonallergic rhinitis in young children." Allergy **64**(10): 1547-1553.

Cheng, KJ, Xu, YY, Liu, HY, et al. (2013). "Serum eosinophil cationic protein level in Chinese subjects with nonallergic and local allergic rhinitis and its relation to the severity of disease." Am J Rhinol Allergy **27**(1): 8-12.

Christodouloupoulos, P, Cameron, L, Durham, S, et al. (2000). "Molecular pathology of allergic disease. II: Upper airway disease." J Allergy Clin Immunol **105**(2 Pt 1): 211-223.

Church, MK (1993). "The therapeutic index of antihistamines." Pediatr Allergy Immunol **4**(4 Suppl): 25-32.

Church, MK and Levi-Schaffer, F (1997). "The human mast cell." J Allergy Clin Immunol **99**(2): 155-160.

Church, MK, Shute, JK and Sampson, AP (2003). Mast-cell derived mediators. Middleton's Allergy: Principles & Practice. NF Adkinson and E Middleton, Mosby. **1**: 189-212.

de Vries, JE, Punnonen, J, Cocks, BG, et al. (1993). "The role of T/B cell interactions and cytokines in the regulation of human IgE synthesis." Semin Immunol **5**(6): 431-439.

De Weck, AL (1982). "Clinical aspects of immunology, 4th edn (2 vols) edited by P. J. Lachmann and D. K. Peters, Blackwell Scientific Publications, 1982. pound90 (xvi + 1004 pages) ISBN 0 632 00702 8." Immunol Today **3**(11): 312-313.

Delneste, Y, Lassalle, P, Jeannin, P, et al. (1994). "Histamine induces IL-6 production by human endothelial cells." Clin Exp Immunol **98**(2): 344-349.

Demoly, P, Calderon, MA, Casale, T, et al. (2013). "Assessment of disease control in allergic rhinitis." Clin Transl Allergy **3**(1): 7.

Demoly, P, Sahla, M, Campbell, AM, et al. (1998). "ICAM-1 expression in upper respiratory mucosa is differentially related to eosinophil and neutrophil inflammation according to the allergic status." Clin Exp Allergy **28**(6): 731-738.

Dixon, AE, Kaminsky, DA, Holbrook, JT, et al. (2006). "Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function." Chest **130**(2): 429-435.

Dordal, MT, Lluch-Bernal, M, Sanchez, MC, et al. (2011). "Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology." J Investig Allergol Clin Immunol **21**(1): 1-12; quiz follow 12.

Dullaers, M, De Bruyne, R, Ramadani, F, et al. (2012). "The who, where, and when of IgE in allergic airway disease." J Allergy Clin Immunol **129**(3): 635-645.

Referencias

Dykewicz, MS and Fineman, S (1998). "Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis." Ann Allergy Asthma Immunol **81**(5 Pt 2): 463-468.

EAACI (1993). "Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology." Allergy **48**(14 Suppl): 48-82.

Ebo, DG, Hagendorens, MM, Bridts, CH, et al. (2004). "In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow?" Clin Exp Allergy **34**(3): 332-339.

Ellegard, E and Karlsson, G (1994). "Nasal congestion during the menstrual cycle." Clin Otolaryngol Allied Sci **19**(5): 400-403.

Ellegard, E and Karlsson, G (1999). "Nasal congestion during pregnancy." Clin Otolaryngol Allied Sci **24**(4): 307-311.

Erjefalt, JS, Greiff, L, Andersson, M, et al. (1999). "Allergen-induced eosinophil cytotoxicity is a primary mechanism for granule protein release in human upper airways." Am J Respir Crit Care Med **160**(1): 304-312.

Erwin, EA, Faust, RA, Platts-Mills, TA, et al. (2011). "Epidemiological analysis of chronic rhinitis in pediatric patients." Am J Rhinol Allergy **25**(5): 327-332.

Fatti, LM, Scacchi, M, Pincelli, AI, et al. (2001). "Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly." Pituitary **4**(4): 259-262.

Fokkens, WJ, Broekhuis-Fluitsma, DM, Rijntjes, E, et al. (1991). "Langerhans cells in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy." Immunobiology **182**(2): 135-142.

Fokkens, WJ, Lund, VJ, Mullol, J, et al. (2012). "EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists." Rhinology **50**(1): 1-12.

Fokkens, WJ, Vroom, TM, Rijntjes, E, et al. (1989). "Fluctuation of the number of CD-1(T6)-positive dendritic cells, presumably Langerhans cells, in the nasal mucosa of patients with an isolated grass-pollen allergy before, during, and after the grass-pollen season." J Allergy Clin Immunol **84**(1): 39-43.

Frosh, AC, Sandhu, G, Joyce, R, et al. (1999). "Prevalence of rhinitis, pillow type and past and present ownership of furred pets." Clin Exp Allergy **29**(4): 457-460.

Fuiano, N, Fusilli, S and Incorvaia, C (2012). "A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of Alternaria-induced rhinitis in children." Allergol Immunopathol (Madr) **40**(2): 71-74.

Gamboa, PM, Garcia-Aviles, MC, Urrutia, I, et al. (2004). "Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests." J Investig Allergol Clin Immunol **14**(4): 278-283.

Ganslmayer, M, Spertini, F, Rahm, F, et al. (1999). "Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergen." Allergy **54**(9): 974-979.

García, M, Fernández, E, Del Pozo, MD, et al. (1995). Prevalence of asthma and atopy in gipsy and non-gipsy population in a district of Vitoria-Gasteiz. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology- ECACI 95, Madrid.

Garde, JM, García, B, Marco, N, et al. (2013). "Rinoconjuntivitis alérgica. ." Protoc diagn ter pediátr **1**: 157-175.

Garrelds, IM, De Graaf-in 't Veld, T, Nahori, MA, et al. (1995). "Interleukin-5 and eosinophil cationic protein in nasal lavages of rhinitis patients." Eur J Pharmacol **275**(3): 295-300.

Gergen, PJ, Turkeltaub, PC and Kramer, RA (1992). "Age of onset in childhood asthma: data from a national cohort." Ann Allergy **68**(6): 507-514.

Ghaffar, O, Laberge, S, Jacobson, MR, et al. (1997). "IL-13 mRNA and immunoreactivity in allergen-induced rhinitis: comparison with IL-4 expression and modulation by topical glucocorticoid therapy." Am J Respir Cell Mol Biol **17**(1): 17-24.

Gillam, SJ, Jarman, B, White, P, et al. (1989). "Ethnic differences in consultation rates in urban general practice." BMJ **299**(6705): 953-957.

Godthelp, T, Fokkens, WJ, Kleinjan, A, et al. (1996). "Antigen presenting cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis during allergen provocation." Clin Exp Allergy **26**(6): 677-688.

Gomez, E, Blanca-Lopez, N, Torres, MJ, et al. (2009). "Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients." Clin Exp Allergy **39**(8): 1217-1224.

Gomez, E, Campo, P, Rondon, C, et al. (2013). "Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **132**(4): 975-976 e971-975.

Gordon, JR, Burd, PR and Galli, SJ (1990). "Mast cells as a source of multifunctional cytokines." Immunol Today **11**(12): 458-464.

Gounni, AS, Lamkhieued, B, Delaporte, E, et al. (1994). "The high-affinity IgE receptor on eosinophils: from allergy to parasites or from parasites to allergy?" J Allergy Clin Immunol **94**(6 Pt 2): 1214-1216.

Graf, P (1997). "Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment." Allergy **52**(40 Suppl): 28-34.

Gregory, C, Cifaldi, M and Tanner, LA (1999). "Targeted intervention programs: creating a customized practice model to improve the treatment of allergic rhinitis in a managed care population." Am J Manag Care **5**(4): 485-496.

Grimes, DA and Schulz, KF (2002). "Bias and causal associations in observational research." Lancet **359**(9302): 248-252.

Referencias

Grossman, J, Faiferman, I, Dubb, JW, et al. (1997). "Results of the first U.S. double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study in asthma with pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist." J Asthma **34**(4): 321-328.

Gruber, C, Keil, T, Kulig, M, et al. (2008). "History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort." Pediatr Allergy Immunol **19**(6): 505-512.

Gwaltney, JM, Jr. (1996). "Acute community-acquired sinusitis." Clin Infect Dis **23**(6): 1209-1223; quiz 1224-1205.

Gwaltney, JM, Jr., Scheld, WM, Sande, MA, et al. (1992). "The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies." J Allergy Clin Immunol **90**(3 Pt 2): 457-461; discussion 462.

Haas, N, Hamann, K, Grabbe, J, et al. (1997). "Demonstration of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on Langerhans' cells of diseased nasal mucosa." Allergy **52**(4): 436-439.

Hasegawa, S, Pawankar, R, Suzuki, K, et al. (1999). "Functional expression of the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI) in human platelets and its' intracellular expression in human megakaryocytes." Blood **93**(8): 2543-2551.

Henriksen, SD and Gundersen, WB (1959). "The etiology of ozaena." Acta Pathol Microbiol Scand **47**: 380-386.

Heppt, W, Dinh, QT, Cryer, A, et al. (2004). "Phenotypic alteration of neuropeptide-containing nerve fibres in seasonal intermittent allergic rhinitis." Clin Exp Allergy **34**(7): 1105-1110.

Hesselmar, B, Aberg, N, Aberg, B, et al. (1999). "Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development?" Clin Exp Allergy **29**(5): 611-617.

Hilberg, O and Pedersen, OF (2000). "Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures." Rhinol Suppl **16**: 3-17.

Hoffmann, HJ, Santos, AF, Mayorga, C, et al. (2015). "The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease." Allergy **70**(11): 1393-1405.

Holgate, ST, Djukanovic, R, Casale, T, et al. (2005). "Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy." Clin Exp Allergy **35**(4): 408-416.

Holm, AF, Fokkens, WJ, Godthelp, T, et al. (1995). "Effect of 3 months' nasal steroid therapy on nasal T cells and Langerhans cells in patients suffering from allergic rhinitis." Allergy **50**(3): 204-209.

Holmberg, K, Bake, B and Pipkorn, U (1988). "Nasal mucosal blood flow after intranasal allergen challenge." J Allergy Clin Immunol **81**(3): 541-547.

Holt, PG and Macaubas, C (1997). "Development of long-term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period." Curr Opin Immunol **9**(6): 782-787.

Howarth, PH (2003). Allergic and non allergic rhinitis. Middleton's Allergy: Principles & Practice. NF Adkinson and E Middleton, Mosby. **1**: 1391-1410.

Howarth, PH, Persson, CG, Meltzer, EO, et al. (2005). "Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis." J Allergy Clin Immunol **115**(3 Suppl 1): S414-441.

Huang, SK, Yi, M, Palmer, E, et al. (1995). "A dominant T cell receptor beta-chain in response to a short ragweed allergen, Amb a 5." J Immunol **154**(11): 6157-6162.

Huby, RD, Dearman, RJ and Kimber, I (2000). "Why are some proteins allergens?" Toxicol Sci **55**(2): 235-246.

Huggins, KG and Brostoff, J (1975). "Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests." Lancet **2**(7926): 148-150.

Humbert, M, Durham, SR, Ying, S, et al. (1996). "IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity." Am J Respir Crit Care Med **154**(5): 1497-1504.

Ibanez, MD and Garde, JM (2009). "Allergy in patients under fourteen years of age in Alergologica 2005." J Investig Allergol Clin Immunol **19 Suppl 2**: 61-68.

Iliopoulos, O, Baroody, FM, Naclerio, RM, et al. (1992). "Histamine-containing cells obtained from the nose hours after antigen challenge have functional and phenotypic characteristics of basophils." J Immunol **148**(7): 2223-2228.

Iliopoulos, O, Proud, D, Adkinson, NF, Jr., et al. (1990). "Relationship between the early, late, and rechallenge reaction to nasal challenge with antigen: observations on the role of inflammatory mediators and cells." J Allergy Clin Immunol **86**(6 Pt 1): 851-861.

Incaudo, G and Schatz, M (1991). Rhinosinusitis associated with endocrine conditions: hypothyroidism and pregnancy. Nasal manifestations of systemic diseases. . M Schatz and GA Settipane. Providence, RI, USA, Oceanside. **54**: 19.

IRMWG (1994). " International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis." Allergy **49**(19 Suppl): 1-34.

Izquierdo-Dominguez, A, Valero, AL and Mullol, J (2013). "Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults." Curr Allergy Asthma Rep **13**(2): 142-151.

Jacobs, RL, Freedman, PM and Boswell, RN (1981). "Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation." J Allergy Clin Immunol **67**(4): 253-262.

Referencias

Janeway, CA, Jr. and Medzhitov, R (2002). "Innate immune recognition." Annu Rev Immunol **20**: 197-216.

Jang, TY and Kim, YH (2015). "Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis." Am J Rhinol Allergy **29**(4): e100-104.

Jarvis, D, Chinn, S, Luczynska, C, et al. (1999). "The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey." J Allergy Clin Immunol **104**(5): 934-940.

Jarvis, D, Luczynska, C, Chinn, S, et al. (1995). "The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE." Clin Exp Allergy **25**(11): 1083-1091.

Jessen, M and Malm, L (1997). "Definition, prevalence and development of nasal obstruction." Allergy **52**(40 Suppl): 3-6.

Joseph, M, Gounni, AS, Kusnierz, JP, et al. (1997). "Expression and functions of the high-affinity IgE receptor on human platelets and megakaryocyte precursors." Eur J Immunol **27**(9): 2212-2218.

Kanny, G and Moneret-Vautrin, DA (1994). "Rinitis no alérgica eosinofílica o NARES." Essential UCB **20**: 11-16.

Kapsenberg, ML, Hilkens, CM, Wierenga, EA, et al. (1999). "The paradigm of type 1 and type 2 antigen-presenting cells. Implications for atopic allergy." Clin Exp Allergy **29 Suppl 2**: 33-36.

Keil, T, Bockelbrink, A, Reich, A, et al. (2010). "The natural history of allergic rhinitis in childhood." Pediatr Allergy Immunol **21**(6): 962-969.

Kennedy, J, Chen, P, Payne, S, et al. (2011). "Local class switching in nasal mucosa in non-allergic rhinitis." J allergy Clin immunol **127**: AB52.

King, C, Brennan, S, Thompson, PJ, et al. (1998). "Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium." J Immunol **161**(7): 3645-3651.

Kirtsreesakul, V (2005). "Update on nasal polyps: etiopathogenesis." J Med Assoc Thai **88**(12): 1966-1972.

KleinJan, A, McEuen, AR, Dijkstra, MD, et al. (2000). "Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation." J Allergy Clin Immunol **106**(4): 677-686.

Klementsson, H (1992). "Eosinophils and the pathophysiology of allergic rhinitis." Clin Exp Allergy **22**(12): 1058-1064.

Klimek, L, Bardenhewer, C, Spielhaupter, M, et al. (2015). "[Local allergic rhinitis to *Alternaria alternata* : Evidence for local IgE production exclusively in the nasal mucosa]." HNO **63**(5): 364-372.

Knani, J, Campbell, A, Enander, I, et al. (1992). "Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **90**(6 Pt 1): 880-889.

Knox, RB, Suphioglu, C, Taylor, P, et al. (1997). "Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution." Clin Exp Allergy **27**(3): 246-251.

Kramer, U, Heinrich, J, Wjst, M, et al. (1999). "Age of entry to day nursery and allergy in later childhood." Lancet **353**(9151): 450-454.

Kuna, P, Lazarovich, M and Kaplan, AP (1996). "Chemokines in seasonal allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **97**(1 Pt 1): 104-112.

Kurukulaaratchy, RJ, Karmaus, W, Raza, A, et al. (2011). "The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life." Clin Exp Allergy **41**(6): 851-859.

Lacroix, JS, Kurt, AM, Pochon, N, et al. (1995). "Neutral endopeptidase activity and concentration of sensory neuropeptide in the human nasal mucosa." Eur Arch Otorhinolaryngol **252**(8): 465-468.

Lambrecht, BN, Salomon, B, Klatzmann, D, et al. (1998). "Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airway inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice." J Immunol **160**(8): 4090-4097.

Lane, PJ and Brocker, T (1999). "Developmental regulation of dendritic cell function." Curr Opin Immunol **11**(3): 308-313.

Lau, S, Falkenhorst, G, Weber, A, et al. (1989). "High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults." J Allergy Clin Immunol **84**(5 Pt 1): 718-725.

Lazo-Saenz, JG, Galvan-Aguilera, AA, Martinez-Ordaz, VA, et al. (2005). "Eustachian tube dysfunction in allergic rhinitis." Otolaryngol Head Neck Surg **132**(4): 626-629.

Lebel, B, Bousquet, J, Morel, A, et al. (1988). "Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains." J Allergy Clin Immunol **82**(5 Pt 1): 869-877.

Lee, CH, Rhee, CS, Oh, SH, et al. (1997). "Increase in expression of IL-4 and IL-5 mRNA in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis during natural allergen exposure." Ann Otol Rhinol Laryngol **106**(3): 215-219.

Leonardi, A, Battista, MC, Gismondi, M, et al. (1993). "Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin tests, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease." Eye (Lond) **7** (Pt 3): 461-464.

Referencias

Leone, C, Teodoro, C, Pelucchi, A, et al. (1997). "Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome." J Allergy Clin Immunol **100**(6 Pt 1): 775-780.

Leroyer, C, Malo, JL, Girard, D, et al. (1999). "Chronic rhinitis in workers at risk of reactive airways dysfunction syndrome due to exposure to chlorine." Occup Environ Med **56**(5): 334-338.

Leynaert, B, Bousquet, J, Neukirch, C, et al. (1999). "Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey." J Allergy Clin Immunol **104**(2 Pt 1): 301-304.

Liggett, SB, Levi, R and Metzger, H (1995). "G-protein coupled receptors, nitric oxide, and the IgE receptor in asthma." Am J Respir Crit Care Med **152**(1): 394-402.

Lim, MC, Taylor, RM and Naclerio, RM (1995). "The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage." Am J Respir Crit Care Med **151**(1): 136-144.

Linden, M, Greiff, L, Andersson, M, et al. (1995). "Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis." Clin Exp Allergy **25**(2): 166-172.

Linder, A, Venge, P and Deuschl, H (1987). "Eosinophil cationic protein and myeloperoxidase in nasal secretion as markers of inflammation in allergic rhinitis." Allergy **42**(8): 583-590.

Lintner, TJ and Brame, KA (1993). "The effects of season, climate, and air-conditioning on the prevalence of Dermatophagoides mite allergens in household dust." J Allergy Clin Immunol **91**(4): 862-867.

Lockey, R (2015). Treatment of allergic rhinitis – overview. Global Atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. C Akdis, P Hellings and I Agache, EAACI: 186-189.

Lombardi, C, Passalacqua, G, Gargioni, S, et al. (2001). "The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients up to 10 years." Respir Med **95**(1): 9-12.

Lopez, S, Rondon, C, Torres, MJ, et al. (2010). "Immediate and dual response to nasal challenge with Dermatophagoides pteronyssinus in local allergic rhinitis." Clin Exp Allergy **40**(7): 1007-1014.

Lund, VJ and Scadding, GK (1991). "Immunologic aspects of chronic sinusitis." J Otolaryngol **20**(6): 379-381.

Mabry, RL (1986). "Rhinitis of pregnancy." South Med J **79**(8): 965-971.

Manning, SC and Holman, M (1998). "Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis." Laryngoscope **108**(10): 1485-1496.

Marcucci, F, Sensi, LG, Migali, E, et al. (2001). "Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma." Allergy **56**(3): 231-236.

Marmouz, F (2000). "[Childhood allergic rhinitis]." Allerg Immunol (Paris) **32**(10): 381-387.

Marogna, M, Spadolini, I, Massolo, A, et al. (2004). "Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more." Allergy **59**(11): 1205-1210.

Marsh, DG, Meyers, DA, Freidhoff, LR, et al. (1982). "HLA-Dw2: a genetic marker for human immune response to short ragweed pollen allergen Ra5. II. Response after ragweed immunotherapy." J Exp Med **155**(5): 1452-1463.

Marsh, DG, Neely, JD, Breazeale, DR, et al. (1994). "Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations." Science **264**(5162): 1152-1156.

Maurer, D, Fiebiger, E, Reininger, B, et al. (1994). "Expression of functional high affinity immunoglobulin E receptors (Fc epsilon RI) on monocytes of atopic individuals." J Exp Med **179**(2): 745-750.

McWilliam, AS, Nelson, DJ and Holt, PG (1995). "The biology of airway dendritic cells." Immunol Cell Biol **73**(5): 405-413.

Melillo, G, Bonini, S, Cocco, G, et al. (1997). "EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens." Allergy **52**(35 Suppl): 1-35.

Meltzer, EO (2002). "Clinical evidence for antileukotriene therapy in the management of allergic rhinitis." Ann Allergy Asthma Immunol **88**(4 Suppl 1): 23-29.

Mérida, C, Ramírez, M and Guerra, F (2004). Anatomía y fisiología de las fosas nasales. . Rinitis Alérgica: Mecanismos y Tratamiento, segunda ed.. JMN Álvarez. Mataro, mra ediciones 135-141.

Messner, B, Stutz, AM, Albrecht, B, et al. (1997). "Cooperation of binding sites for STAT6 and NF kappa B/rel in the IL-4-induced up-regulation of the human IgE germline promoter." J Immunol **159**(7): 3330-3337.

Miki, I, Kusano, A, Ohta, S, et al. (1996). "Histamine enhanced the TNF-alpha-induced expression of E-selectin and ICAM-1 on vascular endothelial cells." Cell Immunol **171**(2): 285-288.

Modrzynski, M and Zawisza, E (2007). "An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children." Int J Pediatr Otorhinolaryngol **71**(5): 713-719.

Molfino, NA, Slutsky, AS and Zamel, N (1992). "The effects of air pollution on allergic bronchial responsiveness." Clin Exp Allergy **22**(7): 667-672.

Molgaard, E, Thomsen, SF, Lund, T, et al. (2007). "Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults." Allergy **62**(9): 1033-1037.

Referencias

Montefort, S, Feather, IH, Wilson, SJ, et al. (1992). "The expression of leukocyte-endothelial adhesion molecules is increased in perennial allergic rhinitis." Am J Respir Cell Mol Biol **7**(4): 393-398.

Mora-González, A (2004). Definición y clasificación de la rinitis. Rinitis Alérgica: Mecanismos y Tratamiento, segunda ed. . JMN Álvarez. Mataro, mra ediciones 135-141.

Mosimann, BL, White, MV, Hohman, RJ, et al. (1993). "Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients." J Allergy Clin Immunol **92**(1 Pt 1): 95-104.

Mouthuy, J, Detry, B, Sohy, C, et al. (2011). "Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma." Am J Respir Crit Care Med **184**(2): 206-214.

Mullarkey, MF, Hill, JS and Webb, DR (1980). "Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia." J Allergy Clin Immunol **65**(2): 122-126.

Mullol, J, Rieves, RD, Baraniuk, JN, et al. (1992). "The effects of neuropeptides on mucous glycoprotein secretion from human nasal mucosa in vitro." Neuropeptides **21**(4): 231-238.

Murray, CS, Poletti, G, Keadze, T, et al. (2006). "Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children." Thorax **61**(5): 376-382.

Mygind, N and Weeke, B (1983). Allergic and non allergic rhinitis. Allergy principles and practice. 2ªed. E Middleton, CE Reed and EF Ellis. ST Louis, The C.V. Mosby Company. **1**: 1101-1117.

Naclerio, RM (1991). "Allergic rhinitis." N Engl J Med **325**(12): 860-869.

Naclerio, RM, Meier, HL, Kagey-Sobotka, A, et al. (1983). "Mediator release after nasal airway challenge with allergen." Am Rev Respir Dis **128**(4): 597-602.

Navarro, A, Colas, C, Anton, E, et al. (2009). "Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergologica-2005." J Investig Allergol Clin Immunol **19 Suppl 2**: 7-13.

Nayak, A (2004). "A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis." Expert Opin Pharmacother **5**(3): 679-686.

Nel, AE, Diaz-Sanchez, D, Ng, D, et al. (1998). "Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system." J Allergy Clin Immunol **102**(4 Pt 1): 539-554.

Novembre, E, Galli, E, Landi, F, et al. (2004). "Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis." J Allergy Clin Immunol **114**(4): 851-857.

Olive-Perez, A (1995). "[Diagnosis of allergic rhinitis]." Allergol Immunopathol (Madr) **23**(2): 85-90.

Papadopoulos, NG, Bernstein, JA, Demoly, P, et al. (2015). "Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report." Allergy **70**(5): 474-494.

Papatziarnos, G, Van Hage-Hamsten, M, Lundahl, J, et al. (2006). "IgE-positive plasma cells are present in adenoids of atopic children." Acta Otolaryngol **126**(2): 180-185.

Paris-Kohler, A, Demoly, P, Persi, L, et al. (2000). "In vitro diagnosis of cypress pollen allergy by using cytofluorimetric analysis of basophils (Basotest)." J Allergy Clin Immunol **105**(2 Pt 1): 339-345.

Pawankar, R (2005). "Mast cells in allergic airway disease and chronic rhinosinusitis." Chem Immunol Allergy **87**: 111-129.

Pawankar, R, Mori, S, Ozu, C, et al. (2011). "Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis." Asia Pac Allergy **1**(3): 157-167.

Pawankar, R, Okuda, M, Yssel, H, et al. (1997). "Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells." J Clin Invest **99**(7): 1492-1499.

Pawankar, R, Yamagishi, S and Yagi, T (2000). "Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis." Am J Rhinol **14**(5): 309-317.

Pawankar, RU, Okuda, M, Hasegawa, S, et al. (1995a). "Interleukin-13 expression in the nasal mucosa of perennial allergic rhinitis." Am J Respir Crit Care Med **152**(6 Pt 1): 2059-2067.

Pawankar, RU, Okuda, M, Okubo, K, et al. (1995b). "Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis." Am J Respir Crit Care Med **152**(6 Pt 1): 2049-2058.

Pene, J, Rousset, F, Briere, F, et al. (1988). "IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2." Proc Natl Acad Sci U S A **85**(18): 6880-6884.

Pepys, J (1984). "Skin tests." Br J Hosp Med **32**(3): 120, 122, 124.

Pereira, AM, Morais-Almeida, M, Santos, N, et al. (2015). "Severity of rhinitis and wheezing is strongly associated in preschoolers: A population-based study." Pediatr Allergy Immunol **26**(7): 618-627.

Platts-Mills, JA, Custis, NJ, Woodfolk, JA, et al. (2005). "Airborne endotoxin in homes with domestic animals: implications for cat-specific tolerance." J Allergy Clin Immunol **116**(2): 384-389.

Ponsonby, AL, Couper, D, Dwyer, T, et al. (1999). "Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study." Thorax **54**(8): 664-669.

Powe, DG, Groot Kormelink, T, Sisson, M, et al. (2010). "Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **125**(1): 139-145 e131-133.

Powe, DG, Huskisson, RS, Carney, AS, et al. (2001). "Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis." Clin Exp Allergy **31**(6): 864-872.

Powe, DG, Huskisson, RS, Carney, AS, et al. (2004). "Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells." Allergy **59**(2): 204-212.

Powe, DG, Jagger, C, Kleinjan, A, et al. (2003). "'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy." Clin Exp Allergy **33**(10): 1374-1379.

Quirce, S, Baeza, ML, Tornero, P, et al. (2001). "Occupational asthma caused by exposure to cyanoacrylate." Allergy **56**(5): 446-449.

Quirce, S, Pelta, R and Sastre, J (2006). "Occupational asthma due to piperazine citrate." J Investig Allergol Clin Immunol **16**(2): 138-139.

Rajakulasingam, K, Durham, SR, O'Brien, F, et al. (1997). "Enhanced expression of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) alpha chain in human allergen-induced rhinitis with co-localization to mast cells, macrophages, eosinophils, and dendritic cells." J Allergy Clin Immunol **100**(1): 78-86.

Rajakulasingam, K, Till, S, Ying, S, et al. (1998). "Increased expression of high affinity IgE (Fc epsilon RI) receptor-alpha chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma." Am J Respir Crit Care Med **158**(1): 233-240.

Rak, S, Jacobson, MR, Sudderick, RM, et al. (1994). "Influence of prolonged treatment with topical corticosteroid (fluticasone propionate) on early and late phase nasal responses and cellular infiltration in the nasal mucosa after allergen challenge." Clin Exp Allergy **24**(10): 930-939.

Raphael, G, Raphael, MH and Kaliner, M (1989). "Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea." J Allergy Clin Immunol **83**(1): 110-115.

Refaat, MM, Abdel Rehim, AS, El-Sayed, HM, et al. (2015). "Serum indolamine 2,3 dioxygenase as a marker in the evaluation of allergic rhinitis." Am J Rhinol Allergy **29**(5): 329-333.

Reinartz, SM, van Ree, R, Versteeg, SA, et al. (2009). "Diminished response to grass pollen allergen challenge in subjects with concurrent house dust mite allergy." Rhinology **47**(2): 192-198.

Ricca, V, Landi, M, Ferrero, P, et al. (2000). "Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **105**(1 Pt 1): 54-57.

Roberts, G, Xatzipsalti, M, Borrego, LM, et al. (2013). "Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology." Allergy **68**(9): 1102-1116.

Roche, N, Chinnet, TC and Huchon, GJ (1997). "Allergic and nonallergic interactions between house dust mite allergens and airway mucosa." Eur Respir J **10**(3): 719-726.

Romagnani, S, Maggi, E, Del Prete, G, et al. (1989). "Role of interleukins in induction and regulation of human IgE." Clin Exp Rheumatol **7 Suppl 3**: S117-122.

Rondon, C (2015a). Rinitis no alérgica. Tratado de Alergología, segunda ed. . I Dávila, I Jáuregui, JM Olaguibel and JM Zubeldia, Ergon. **1**: 165-189.

Rondon, C, Blanca-Lopez, N, Aranda, A, et al. (2011a). "Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen." J Allergy Clin Immunol **127**(4): 1069-1071.

Rondon, C, Campo, P, Blanca-López, N, et al. (2015b). "Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Patient with "Local Allergic Rhinitis" Sensitized to Dermatophagoides Pteronyssinus." J Allergy Clin Immunol **135**(2): AB171.

Rondon, C, Campo, P, Galindo, L, et al. (2012a). "Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis." Allergy **67**(10): 1282-1288.

Rondon, C, Campo, P, Herrera, R, et al. (2011b). "Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **128**(6): 1192-1197.

Rondon, C, Campo, P, Togias, A, et al. (2012b). "Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management." J Allergy Clin Immunol **129**(6): 1460-1467.

Rondon, C, Campo, P, Zambonino, MA, et al. (2014). "Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **133**(4): 1026-1031.

Rondon, C, Canto, G and Blanca, M (2010a). "Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies." Curr Opin Allergy Clin Immunol **10**(1): 1-7.

Rondon, C, Dona, I, Lopez, S, et al. (2008). "Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response." Allergy **63**(10): 1352-1358.

Rondon, C, Fernandez, J, Canto, G, et al. (2010b). "Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach." J Investig Allergol Clin Immunol **20**(5): 364-371; quiz 362 p following 371.

Rondon, C, Fernandez, J, Lopez, S, et al. (2009). "Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **124**(5): 1005-1011 e1001.

Rondon, C, Romero, JJ, Lopez, S, et al. (2007). "Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **119**(4): 899-905.

Ross, RN, Nelson, HS and Finegold, I (2000). "Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies." Clin Ther **22**(3): 342-350.

Rowe-Jones, JM (1997). "The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma--is it the same disease?" Allergy **52**(36 Suppl): 20-28.

Ruffoli, R, Fattori, B, Giambelluca, MA, et al. (2000). "Ultracytochemical localization of the NADPH-d activity in the human nasal respiratory mucosa in vasomotor rhinitis." Laryngoscope **110**(8): 1361-1365.

Sainte-Laudy, J, Sabbah, A, Drouet, M, et al. (2000). "Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release." Clin Exp Allergy **30**(8): 1166-1171.

Salib, RJ, Kumar, S, Wilson, SJ, et al. (2004). "Nasal mucosal immunoexpression of the mast cell chemoattractants TGF-beta, eotaxin, and stem cell factor and their receptors in allergic rhinitis." J Allergy Clin Immunol **114**(4): 799-806.

Salib, RJ, Lau, LC and Howarth, PH (2005). "The novel use of the human nasal epithelial cell line RPMI 2650 as an in vitro model to study the influence of allergens and cytokines on transforming growth factor-beta gene expression and protein release." Clin Exp Allergy **35**(6): 811-819.

Sánchez-Guerrero, I (2004). Patogenia de la rinitis alérgica. Rinitis Alérgica: Mecanismos y Tratamiento, segunda ed. JMN Álvarez. Mataro, MRA ediciones 153-163.

Sandford, AJ, Shirakawa, T, Moffatt, MF, et al. (1993). "Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q." Lancet **341**(8841): 332-334.

Sanico, A and Togias, A (1998). "Noninfectious, nonallergic rhinitis (NINAR): considerations on possible mechanisms." Am J Rhinol **12**(1): 65-72.

Santos, MC, Carlos, ML, Pedro, E, et al. (2002). "Laboratory diagnosis of hymenoptera venom allergy: comparative study between specific IgE, western blot and allergen leukocyte stimulation (CAST)." Allerg Immunol (Paris) **34**(1): 6-9.

Sanz, ML, Gamboa, P and de Weck, AL (2005). "A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs." Int Arch Allergy Immunol **136**(1): 58-72.

Sanz, ML, Gamboa, PM, Antepara, I, et al. (2002). "Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics." Clin Exp Allergy **32**(2): 277-286.

Sanz, ML, Gamboa, PM, Garcia-Aviles, C, et al. (2003). "Flow-cytometric cellular allergen stimulation test in latex allergy." Int Arch Allergy Immunol **130**(1): 33-39.

Sanz, ML, Sanchez, G, Gamboa, PM, et al. (2001). "Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow cytometry in patients allergic to Dermatophagoides pteronyssinus and Lolium perenne." Clin Exp Allergy **31**(7): 1007-1013.

Saporta, M, Kamei, S, Persi, L, et al. (2001). "Basophil activation during pollen season in patients monosensitized to grass pollens." Allergy **56**(5): 442-445.

Scadding, GK (2002). "Comparison of medical and surgical treatment of nasal polyposis." Curr Allergy Asthma Rep **2**(6): 494-499.

Schiffman, SS and Nagle, HT (1992). "Effect of environmental pollutants on taste and smell." Otolaryngol Head Neck Surg **106**(6): 693-700.

Schroeder, JT and Lichtenstein, LM (1997). Basophils. Asthma. PJ Barnes, MM Grunstein, AR Leff and AJ Woolcock. Philadelphia, Lippincott-Raven: 367-380.

Schwartz, LB, Metcalfe, DD, Miller, JS, et al. (1987). "Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis." N Engl J Med **316**(26): 1622-1626.

Schwartz, LB, Sakai, K, Bradford, TR, et al. (1995). "The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis." J Clin Invest **96**(6): 2702-2710.

Sears, MR, Burrows, B, Herbison, GP, et al. (1993). "Atopy in childhood. III. Relationship with pulmonary function and airway responsiveness." Clin Exp Allergy **23**(11): 957-963.

Segal, S, Shlamkovitch, N, Eviatar, E, et al. (1999). "Vasomotor rhinitis following trauma to the nose." Ann Otol Rhinol Laryngol **108**(2): 208-210.

Segboer, CL, Holland, CT, Reinartz, SM, et al. (2013). "Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis." Allergy **68**(11): 1427-1434.

Sennekamp, J, Joest, I, Filipiak-Pittroff, B, et al. (2015). "Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: a long-term follow-up." Int Arch Allergy Immunol **166**(2): 154-160.

Sente, M, Sente, R, Puleva, K, et al. (2001). "[Allergic rhinitis as a possible etiologic cause eustachian tube dysfunction]." Med Pregl **54**(3-4): 166-171.

Sergejeva, S, Malmhall, C, Lotvall, J, et al. (2005). "Increased number of CD34+ cells in nasal mucosa of allergic rhinitis patients: inhibition by a local corticosteroid." Clin Exp Allergy **35**(1): 34-38.

Referencias

Settipane, RA (2003). "Rhinitis: a dose of epidemiological reality." Allergy Asthma Proc **24**(3): 147-154.

Settipane, RA and Charnock, DR (2007). "Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic." Clin Allergy Immunol **19**: 23-34.

Settipane, RA and Lieberman, P (2001). "Update on nonallergic rhinitis." Ann Allergy Asthma Immunol **86**(5): 494-507; quiz 507-498.

Settipane, RJ, Hagy, GW and Settipane, GA (1994). "Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students." Allergy Proc **15**(1): 21-25.

Sheikh, A and Hurwitz, B (2001). "House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis." Cochrane Database Syst Rev(4): CD001563.

Shusterman, DJ, Murphy, MA and Balmes, JR (1998). "Subjects with seasonal allergic rhinitis and nonrhinitic subjects react differentially to nasal provocation with chlorine gas." J Allergy Clin Immunol **101**(6 Pt 1): 732-740.

Sibbald, B and Rink, E (1990). "Birth month variation in atopic and non-atopic rhinitis." Clin Exp Allergy **20**(3): 285-288.

Sibbald, B and Strachan, D (1995). Epidemiology of rhinitis. Asthma and Rhinitis. WW Busse and ST Holgate. London, Blackwell Scientific.

Sihra, BS, Kon, OM, Grant, JA, et al. (1997). "Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations." J Allergy Clin Immunol **99**(5): 699-706.

Silvers, WS (1992). "Exercise-induced allergies: the role of histamine release." Ann Allergy **68**(1): 58-63.

Sim, TC, Grant, JA, Hilsmeier, KA, et al. (1994). "Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge." Am J Respir Crit Care Med **149**(2 Pt 1): 339-344.

Siracusa, A, Folletti, I and Moscato, G (2013). "Non-IgE-mediated and irritant-induced work-related rhinitis." Curr Opin Allergy Clin Immunol **13**(2): 159-166.

Small, P, Black, M and Frenkiel, S (1982). "Effects of treatment with beclomethasone dipropionate in subpopulations of perennial rhinitis patients." J Allergy Clin Immunol **70**(3): 178-182.

Sociológicos, CpEBKGdE (1999). La alergia en la práctica diaria del médico de asistencia primaria y en la farmacia: patologías alérgicas de mayor alcance social : macro-estudio epidemiológico : libro blanco, Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief.

Sompolinsky, D, Samra, Z, Zavaro, A, et al. (1984). "Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in tears and serum of vernal conjunctivitis patients." Int Arch Allergy Appl Immunol **75**(4): 317-321.

Spieksma, FT (1997). "Domestic mites from an acarologic perspective." Allergy **52**(4): 360-368.

Sporik, R, Holgate, ST, Platts-Mills, TA, et al. (1990). "Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study." N Engl J Med **323**(8): 502-507.

Stevenson, DD and Szczeklik, A (2006). "Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma." J Allergy Clin Immunol **118**(4): 773-786; quiz 787-778.

Strachan, D, Sibbald, B, Weiland, S, et al. (1997). "Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)." Pediatr Allergy Immunol **8**(4): 161-176.

Strachan, DP (1989). "Hay fever, hygiene, and household size." BMJ **299**(6710): 1259-1260.

Svanes, C, Jarvis, D, Chinn, S, et al. (1999). "Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey." J Allergy Clin Immunol **103**(3 Pt 1): 415-420.

Takhar, P, Corrigan, CJ, Smurthwaite, L, et al. (2007). "Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma." J Allergy Clin Immunol **119**(1): 213-218.

Tarlo, SM (2014). "Irritant-induced asthma in the workplace." Curr Allergy Asthma Rep **14**(1): 406.

Terreehorst, I, Hak, E, Oosting, AJ, et al. (2003). "Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis." N Engl J Med **349**(3): 237-246.

Togias, A, Naclerio, RM, Proud, D, et al. (1988). "Studies on the allergic and nonallergic nasal inflammation." J Allergy Clin Immunol **81**(5 Pt 1): 782-790.

Torres, MJ, Padial, A, Mayorga, C, et al. (2004). "The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams." Clin Exp Allergy **34**(11): 1768-1775.

Toru, H, Pawankar, R, Ra, C, et al. (1998). "Human mast cells produce IL-13 by high-affinity IgE receptor cross-linking: enhanced IL-13 production by IL-4-primed human mast cells." J Allergy Clin Immunol **102**(3): 491-502.

Toru, H, Ra, C, Nonoyama, S, et al. (1996). "Induction of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on human mast cells by IL-4." Int Immunol **8**(9): 1367-1373.

Townley, RG and Kiboneka, A (1998). "Allergic rhinitis: relationship to asthma: similarities, differences, and interactions." Ann Allergy Asthma Immunol **80**(2): 137-139.

Tschopp, JM, Sistek, D, Schindler, C, et al. (1998). "Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults." Allergy **53**(6): 608-613.

Ulrik, CS, von Linstow, ML and Backer, V (2000). "Prevalence and predictors of rhinitis in Danish children and adolescents." Allergy **55**(11): 1019-1024.

Valero, A, Ferrer, M, Sastre, J, et al. (2007). "A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items." J Allergy Clin Immunol **120**(2): 359-365.

Valero, A, Mullol, I, Miret, J, et al. (2015). Técnicas diagnósticas en las enfermedades nasales. Tratado de Alergología, segunda ed.. I Dávila, I Jáuregui, JM Olaguibel and JM Zubeldia, Ergon. **1**: 165-189.

van Cauwenberge, P, Bachert, C, Passalacqua, G, et al. (2000). "Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology." Allergy **55**(2): 116-134.

van der Hoeven, WA, de Boer, R and Bruin, J (1992). "The colonisation of new houses by house dust mites (Acari: Pyroglyphidae)." Exp Appl Acarol **16**(1-2): 75-84.

van Rijswijk, JB, Blom, HM and Fokkens, WJ (2005). "Idiopathic rhinitis, the ongoing quest." Allergy **60**(12): 1471-1481.

van Rijswijk, JB, Blom, HM, KleinJan, A, et al. (2003). "Inflammatory cells seem not to be involved in idiopathic rhinitis." Rhinology **41**(1): 25-30.

Varga, EM, Jacobson, MR, Till, SJ, et al. (1999). "Cellular infiltration and cytokine mRNA expression in perennial allergic rhinitis." Allergy **54**(4): 338-345.

Venables, KM, Topping, MD, Howe, W, et al. (1985). "Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate." Br Med J (Clin Res Ed) **290**(6463): 201-204.

Veskitkul, J, Vichyanond, P, Visitsunthorn, N, et al. (2013). "The development of allergic rhinitis in children previously diagnosed as nonallergic rhinitis." Am J Rhinol Allergy **27**(1): 43-47.

Vichyanond, P, Suratannon, C, Lertbunnaphong, P, et al. (2010). "Clinical characteristics of children with non-allergic rhinitis vs with allergic rhinitis." Asian Pac J Allergy Immunol **28**(4): 270-274.

Vignola, AM, Chanez, P, Godard, P, et al. (1998). "Relationships between rhinitis and asthma." Allergy **53**(9): 833-839.

von Mutius, E, Martinez, FD, Fritzsche, C, et al. (1994). "Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany." Am J Respir Crit Care Med **149**(2 Pt 1): 358-364.

Walker, S, Khan-Wasti, S, Fletcher, M, et al. (2007). "Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study." J Allergy Clin Immunol **120**(2): 381-387.

Wan, H, Winton, HL, Soeller, C, et al. (1999). "Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions." J Clin Invest **104**(1): 123-133.

Wang, D, Clement, P, Smits, J, et al. (1995). "Monitoring nasal allergic inflammation by measuring the concentration of eosinophil cationic protein and eosinophils in nasal secretions." Allergy **50**(2): 147-151.

Wang, D, Smits, J, Waterschoot, S, et al. (1997). "An approach to the understanding of the nasal early-phase reaction induced by nasal allergen challenge." Allergy **52**(2): 162-167.

Webber, CM and England, RW (2010). "Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge." Ann Allergy Asthma Immunol **104**(2): 101-108; quiz 109-110, 117.

Wedback, A, Enbom, H, Eriksson, NE, et al. (2005). "Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)--a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis." Rhinology **43**(2): 86-92.

Weiland, SK, Stolpe, S and Keil, U (1994). "[Smoking among children and adolescents: a challenge for primary prevention]." Soz Präventivmed **39**(5): 293-298.

Westman, M, Kull, I, Lind, T, et al. (2013). "The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis." Allergy **68**(12): 1571-1578.

Westman, M, Stjarne, P, Asarnoj, A, et al. (2012). "Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children." J Allergy Clin Immunol **129**(2): 403-408.

Wilson, AM, Dempsey, OJ, Sims, EJ, et al. (2001). "A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma." Clin Exp Allergy **31**(4): 616-624.

Wilson, DR, Torres, LI and Durham, SR (2003). "Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002893.

Wilson, KF, Spector, ME and Orlandi, RR (2011). "Types of rhinitis." Otolaryngol Clin North Am **44**(3): 549-559, vii.

Wolf, G (1988). "[New aspects in the pathogenesis and therapy of hyperreflexive rhinopathy]." Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) **67**(9): 438-445.

Wright, AL, Holberg, CJ, Martinez, FD, et al. (1994). "Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood." Pediatrics **94**(6 Pt 1): 895-901.

Wuthrich, B, Schindler, C, Leuenberger, P, et al. (1995). "Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults." Int Arch Allergy Immunol **106**(2): 149-156.

Referencias

Ying, S, Durham, SR, Barkans, J, et al. (1993). "T cells are the principal source of interleukin-5 mRNA in allergen-induced rhinitis." Am J Respir Cell Mol Biol **9**(4): 356-360.

Zhang, N, Gevaert, P, van Zele, T, et al. (2005). "An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis." Rhinology **43**(3): 162-168.

Zweiman, B, Getsy, J, Kalenian, M, et al. (1997). "Nasal airway changes assessed by acoustic rhinometry and mediator release during immediate and late reactions to allergen challenge." J Allergy Clin Immunol **100**(5): 624-631.